

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA RESPUESTA HEMODINÁMICA Y DE LOS NIVELES
PLASMÁTICOS DE CATECOLAMINAS DURANTE LA MICROCOMPRESIÓN
PERCUTÁNEA DEL GANGLIO DE GASSER EN EL TRATAMIENTO DE LA
NEURALGIA ESENCIAL DEL TRIGÉMINO.**

CARMEN MARÍA GARGALLO LÓPEZ.

MADRID, SEPTIEMBRE 1992.

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

El trabajo de Tesis doctoral se centra en las respuestas fisiológicas de una técnica principal de una comuna y que remueve gran parte de la patología de muchos focales. Apuntando esas vías de conclusiones estables y experimentales se ayudan a una mejor aplicación y control de dicho técnica. El trabajo establece y conecta así como de su totalidad. Como por ser de condiciones sucesivas para su lectura y defensa.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

F. Pelayo

Coordinador
de Tesis

El Director de la Tesis

Fdo.: F. Pelayo Cortines

(fecha y firma)

N.I.F.: 13670250-Q

N.I.F. 9.651.129 F

Fdo.: Jose L. Madrid Arias

(fecha y firma)

N.I.F.: 1.285.420-L

25-9-92

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

EL CONSEJO DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

INFORMA:

Favorablemente la presentación, exposición y defensa del Proyecto de trabajo presentado por Dña. CARMEN MARIA GARGALLO LOPEZ y dirigida por D. Jose Luis Madrid Arias, dado que reúne las condiciones académicas y científicas requeridas para ser considerado como Tesis Doctoral.

Madrid, 8 Octubre de 1992

Fecha reunión
Consejo Departamento

5-10-92

El Director del Departamento

P. Lorenzo

Fdo.: P. Lorenzo

(fecha y firma)

A mi Familia.

Expreso mi agradecimiento a todas las personas que han colaborado en esta Tesis Doctoral particularmente a las siguientes:

Al Director, Prof. Dr. J.L. Madrid Arias y al Codirector, Prof. Dr. R. Díez Lobato por sus orientaciones, su apoyo y su valiosa ayuda sin la que no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

Al Jefe del Servicio de Neurocirugía Prof. Dr. E. Lamas Crego y al Jefe del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital "12 de octubre" de Madrid Prof. Dr. D. Segovia Vergas por el interés que han demostrado en esta Tesis facilitándomela en todo momento.

Al Dr. A. Gozalo Palomares imprescindible en la cuantificación de las catecolaminas en el laboratorio.

Quiero destacar lo importante y gratificante que ha sido para mí hacer el Doctorado con la Dra. M.D. López Jimenez y la Dra.

P. Martinez Gómez; sin su empuje este trabajo se habría retrasado indefinidamente. Así como agradezco la estrecha colaboración recibida de la Dra. M.V. Castells Armenter, amiga y compañera de trabajo en el quirófano de Neurocirugía, y los consejos del Dr. P.A. Dávila Muñoz y del Dr. P. Martín Bermejo.

Por último vaya mi agradecimiento a todos los miembros de los Servicios de Anestesiología-Reanimación y Neurocirugía del Hospital "12 de octubre" de Madrid, en especial a la Dra. R. Sarabia Herrero, Dr. J.J. Rivas Salas y Dr. J. Dominguez Báez. También a las Diplomadas en Enfermería del quirófano de Neurocirugía I. López López, J. Serrano Pérez, B. Martinez de Lagos y M.C. Ramos Godoy, buenas y pacientes profesionales con las que ha sido un placer trabajar.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1.-Definición	1
2.-Anatomía del ganglio de Gasser	2
3.-Aspectos anatómo-fisiológicos del sistema trigeminal	5
4.-Tratamiento: Técnicas de compresión y descompresión de la vía trigeminal	13
5.-Catecolaminas: Generalidades	17
6.-Catecolaminas: Historia	18
7.-Catecolaminas: Sitios y mecanismos de acción	19
8.-Catecolaminas y aminas simpaticomiméticas: Química y relación estructura-actividad	25
9.-Adrenalina: Acciones farmacológicas	32
10.-Noradrenalina: Acciones farmacológicas	47
11.-Comparación de los efectos de la adrenalina y noradrenalina	

	IV
en el hombre	49
12.-Catecolaminas: Niveles umbral para producir sus efectos biológicos	49
OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO	51
MATERIAL Y MÉTODOS	54
1.-Población de pacientes	54
2.-Técnica anestésica	55
3.-Técnica quirúrgica	56
4.-Protocolo de investigación	58
RESULTADOS	61
1.-Parámetros hemodinámicos	61
2.-Estudio de las catecolaminas	63
3.-Estudio de la ventilación	64
TABLAS	66
FIGURAS	85

DISCUSIÓN	131
------------------	------------

CONCLUSIONES	143
---------------------	------------

BIBLIOGRAFÍA	145
---------------------	------------

1. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.-DEFINICIÓN

La neuralgia del trigémino, también conocida como "tic douloureux", es una afección que pese a estar reconocida desde hace siglos y haber sido objeto de múltiples y variados abordajes terapéuticos, sigue ofreciendo la gran incógnita de su fisiopatología que está aún por resolver.

Las características de la neuralgia del trigémino son tan constantes que cuando se agrupan típicamente permiten un diagnóstico clínico fácil de la entidad^{61,108}. El paciente experimenta un intenso dolor de aparición súbita y breve duración (desde unos pocos segundos a menos de un minuto), de tipo lancinante o eléctrico. El dolor se repite en salvas y puede a veces acompañarse de una molestia de fondo constante. La distribución de la neuralgia se confina al territorio de inervación del trigémino y afecta más frecuentemente a la mitad inferior de la hemicara que a la frente y región orbitaria. Por razones desconocidas afecta más al lado derecho de la cara que al izquierdo. El dolor puede desencadenarse bien espontáneamente, o bien por

estímulo sensitivo no doloroso de áreas o puntos "gatillo" tanto cutáneos como de la mucosa bucal, así como por movimientos faciales usuales como los producidos al hablar, masticar, etc. El dolor tiende a recurrir en forma de paroxismos durante períodos variables de tiempo a los que pueden suceder intervalos libres de sintomatología, pero, en general, las fases de remisión espontánea son cada vez más cortas. Por otra parte, con el paso del tiempo el dolor tiende a extenderse afectando a territorios o ramas vecinas. La neuralgia puede ser bilateral hasta en un 3-6% de los casos^{13,108}, pero de forma alternante o no simultánea por lo general. Afecta más a las hembras que a los varones, y el 70% de los sujetos afectados son mayores de 50 años de edad⁴³. La exploración neurológica en el paciente con neuralgia esencial del trigémino suele ser normal. No obstante, en algunos casos en que la neuralgia es sintomática pueden objetivarse defectos neurológicos que dan la clave para el diagnóstico de las distintas causas etiopatogénicas.

2.-ANATOMÍA DEL GANGLIO DE GASSER

El conocimiento de la anatomía del ganglio de Gasser y la cisterna trigeminal se basa fundamentalmente en los estudios de Whitehead³⁰, Lockhart⁶⁰, Ferner, Henderson³⁷, Kaufman⁴⁴ y

Häkanson³⁴.

El primordio del ganglio de Gasser se identifica muy pronto en el desarrollo ontogénico (aproximadamente a partir de la cuarta semana). Prolifera en un plano transversal al eje principal de la raíz sensorial y asume su forma semilunar típica del adulto³⁰. El ganglio en desarrollo sufre rotación hasta adoptar un ángulo de unos 45 grados con relación al plano sagital. La forma final del ganglio es semilunar tanto vista desde su cara dorsal como en un corte sagital, y se asemeja a una canoa; las tres ramas periféricas del trigémino entran al ganglio por la superficie anterior convexa, y de la cara cóncava interna a modo de hilo emergen las raicillas que componen la raíz sensorial principal³⁰. El ganglio está cubierto por una capa dural y aracnoidea que deriva de una evaginación de la duramadre de la fosa posterior que se sitúa bajo la duramadre de la fosa media, y que constituye el cavum de Meckel⁶⁰. A la bolsa aracnoidea situada detrás del ganglio, la denominó Ferner, cisterna trigeminal, la cual contiene líquido cefalorraquídeo y está en comunicación con las cisternas de la fosa posterior a través del porus trigemini. La superficie anterior convexa del ganglio está por el contrario adherida a la cubierta dural y aracnoidea. El tamaño del ganglio de Gasser es muy variable y oscila entre 14-22 mm de longitud

y 4-5 mm de espesor, si bien considerando su forma excavada el espesor verdadero es tan sólo de 1.5-2 mm. La cisterna trigeminal se ha estudiado mediante técnicas de cisternografía y su volumen se ha estimado también variable oscilando entre 0.2 y 1.4 ml con una media de 0.6 ml³³.

El ganglio de Gasser se encuentra situado en una excavación de profundidad variable a nivel del ápex del peñasco y del foramen lacerum¹¹³, y a veces también sobre el labio posterior o suelo del foramen oval; su cara medial está en contacto con el seno cavernoso hasta la mitad de la altura de éste, constituyendo por tanto una considerable porción de la cara inferior y lateral del seno cavernoso⁶⁰. La porción petrosa de la arteria carótida interna yace en posición ventromedial al ganglio de Gasser, separada por una fina capa ósea que muchas veces es mínima o inexistente.

Variaciones anatómicas del foramen oval pueden dificultar o incluso imposibilitar el abordaje percutáneo al cavum de Meckel, pero esto es raro que ocurra. Según Sweet¹⁰⁰ es más frecuente, aunque también poco probable, que se realice la punción a través de otros forámenes que no abocan al cavum como puede ser el foramen de

Vesalio o el canal innominado de Arnold. Por ello, el control radioscópico es imprescindible para la ejecución de técnicas percutáneas de abordaje al cavum.

3.-ASPECTOS ANATOMO-FISIOLÓGICOS DEL SISTEMA TRIGEMINAL.

Los receptores sensoriales del nervio trigémino son del mismo tipo que los de los nervios espinales y recogen los estímulos aferentes de la piel, mucosa, husos musculares y articulaciones. Entre ellos están los δ nociceptores descritos por Kruger, que son estructuras especializadas en la percepción de estímulos nociceptivos, formadas por axones del tipo $A\delta$ finamente mielinizados con un umbral elevado de activación mecánica^{46,112}.

El sistema trigeminal inerva además dos estructuras con receptores sensoriales especializados: la córnea y las encías^{40,112}. La inervación de la córnea depende de fibras aferentes $A\delta$ finamente mielinizadas, y la de las encías de fibras aferentes finamente mielinizadas y amielínicas (fibras C). Ambas estructuras transmiten casi exclusivamente información nociceptiva. Las fibras aferentes de los receptores sensitivos se agrupan en tres nervios periféricos, que son

el oftálmico, el maxilar y el mandibular. Los tres tienen también axones cuya velocidad de conducción máxima es de 52-54 m/sg. Dicha velocidad disminuye significativamente al avanzar la edad del individuo¹¹².

Los cuerpos neuronales de las fibras aferentes primarias del trigémino están contenidos en el ganglio de Gasser, denominado así por Hirsch en 1765 en honor a su maestro Johann Ludwig Gasser. El ganglio está organizado somatotópicamente en sentido medial a lateral⁴⁰, y así las neuronas de la rama oftálmica se colocan anteromedialmente, las de la rama mandibular posterolateralmente y las de la rama maxilar en medio de las otras dos. Si bien las ramas oftálmica y maxilar están bien separadas, entre la maxilar y la mandibular existe un cierto grado de solapamiento^{30,112}.

La mayoría de las células ganglionares del trigémino tienen propiedades similares a las de las células ganglionares de los otros nervios craneo-espinales. Sin embargo, existe un grupo minoritario de células trigeminales que tienen características únicas de membrana que se relacionan con su naturaleza resonante¹¹². Estas neuronas, cuando se depolarizan, tienden a sufrir descargas repetidas con frecuencias de

100-200 Hz. Esta propiedad resonante de la membrana presináptica de algunas células del ganglio de Gasser podría amplificar la liberación de neurotransmisores que excitarían a las neuronas de segundo orden situadas en los núcleos trigeminales del tronco. Dicho mecanismo de amplificación podría explicar el fenómeno de "gatillo" por el que estímulos inocuos no nociceptivos desencadenarían el episodio neurálgico.

Entre el ganglio de Gasser y el tronco se encuentra la raíz del trigémino que comprende una "portio major" o sensorial, una "portio minor" o motora, y la "portio intermedia"⁴⁰. En la "portio major" se mantiene la misma organización somatotópica que en el ganglio de Gasser: las fibras de la rama oftálmica se ubican a nivel dorsal, las de la rama mandibular a nivel ventral y entre ambas se sitúan las de la rama maxilar. No obstante, existe una considerable variación en esta distribución y más si tenemos en cuenta la distorsión progresiva de la raíz por rotación a medida que se aproxima al tronco cerebral. Por estas razones es en cierto modo impredecible el defecto sensorial que se produce tras la rizotomía parcial del trigémino.^{41,103,108}.

La "portio major" está compuesta por unas 125.000 fibras, de

las cuales sólo el 50% son amielínicas, mientras que en las raíces dorsales espinales el 80% de las fibras son amielínicas^{112,113}. El significado de esta diferencia se desconoce. A nivel central en la "portio major" existe una zona de transición entre la porción de la raíz cubierta por mielina central derivada de la oligodendroglía y la porción cubierta por mielina periférica derivada de las células de Schwann.

La "portio minor" o rama motora sale de la protuberancia a un nivel 0.5-4 mm rostral y levemente medial a la zona de entrada de la "portio major". Discurre detrás de la "portio major", medial al ganglio semilunar, y acompaña a la rama mandibular del trigémino a través del foramen oval para ir a inervar los músculos de la masticación. Se ha demostrado que un 10-20% de las fibras de la "portio minor" son amielínicas y tienen una función aferente o sensorial¹¹¹. Este hecho ya había sido intuído por los neurocirujanos de la era clásica al comprobar que podía preservarse la sensibilidad facial tras la sección aparentemente completa de la "portio major"²³.

La porción intermedia o raíz accesoria está formada por un número variable de raicillas (entre 1 y 10) que van entre la "portio major" y la "portio minor". Generalmente son ramificaciones de la

"portio major" y entran en la protuberancia rostralmente con relación a la entrada de la "portio minor". A veces se extienden entre el ganglio y la "portio minor". Se desconoce la función exacta de las fibras de la porción intermedia, aunque parece que podrían ser tanto fibras sensoriales como fibras motoras originadas de las raíces sensorial y motora, que actuarían como vía accesoria y como intercomunicación entre las dos raíces principales^{40,112}.

Tras la entrada en la protuberancia las fibras primarias aferentes del trigémino establecen conexiones sinápticas con cada uno de los diversos componentes del complejo nuclear a nivel del tronco^{40,82,112}. El haz de fibras que penetra en la protuberancia y desciende caudalmente se llama tracto espinal trigeminal. Muchos de los axones de este tracto representan la única proyección central de muchas fibras de la raíz sensorial. Según progresan caudalmente disminuye el diámetro de estos axones que pierden su cubierta mielínica y disminuyen su velocidad de conducción. Al descender, el tracto envía ramas a todos los niveles hacia el núcleo espinal trigeminal situado medialmente. Tanto el tracto como el núcleo espinal del trigémino se extienden hasta el nivel del segundo o tercer segmento cervical de la médula. Muchas fibras gruesas mielínicas de la "portio major" siguen

un curso recto y corto hacia el núcleo sensorial principal situado rostralmente a la entrada de la "portio major" en la protuberancia.

El complejo nuclear del trigémino en el tronco se subdivide según criterios cito-arquitectónicos, de representación funcional y de localización regional. El núcleo mesencefálico se considera relacionado fundamentalmente con la integración de la información propioceptiva de la mandíbula y dientes. El núcleo principal o sensorial situado en la protuberancia contiene sinapsis de fibras aferentes primarias que aportan sobre todo información sensitiva táctil.

El núcleo espinal del trigémino se divide en tres subnúcleos: oralis, interpolaris y caudalis⁴⁰. El caudalis es el más relacionado con la sensación dolorosa; su estructura es laminar e idéntica desde el punto de vista anatomofisiológico al asta posterior de la médula espinal. La función del subnúcleo interpolaris es más dudosa, y en cuanto al oralis parece ser importante para la percepción de la sensibilidad oral y perioral, fundamentalmente la nociceptiva.

Existen muchas conexiones intranucleares caudo-rostrales y rostro-caudales a lo largo del complejo nuclear trigeminal. De hecho,

una gran proporción de neuronas de las capas profundas del subnucleus caudalis no se proyectan al tálamo, sino que forman una vía intranuclear rostral que podría estar involucrada en la modulación de componentes más rostrales del complejo trigeminal del tronco¹¹².

A su vez, la proyección central de los núcleos del trigémino se realizan a nivel del tálamo, colliculus superior, cerebelo y otros núcleos de nervios craneales que intervienen en los reflejos orofaciales, como es el caso de las conexiones con el núcleo del tracto solitario y con el núcleo del hipogloso^{33,69,112}.

Recientemente se ha demostrado que el sistema trigeminal puede intervenir en la modulación del diámetro de los vasos intracraneales, a través de la regulación del CGRP (calcitonin gene related peptide) que deriva de las células ganglionares y alcanza los vasos a través de la rama oftálmica¹¹². La sección de la rama oftálmica causa reducción del diámetro de los vasos del polígono de Willis⁸⁶.

También se ha demostrado que la actividad de capas específicas del subnucleus caudalis regula la secreción adrenal de catecolaminas. La inyección de L-glutamato, que es un neurotransmisor activador, en

las láminas I-II, V-VI del subnucleus caudalis, provoca un aumento en la secreción de adrenalina y algo menos de noradrenalina en la médula suprarrenal ipsilateral. Este estudio de Bereiter y Gann⁸ sugiere la existencia de una vía específica entre neuronas de la nocicepción facial y la médula suprarrenal ipsilateral, que regularía la respuesta autonómica a los estímulos faciales dolorosos.

Se han descrito respuestas vasomotoras inducidas por la manipulación del sistema trigeminal. Kumada⁴⁹ describió una respuesta trigeminal depresora en el conejo, caracterizada por bradicardia, hipotensión, apnea e hipermotilidad gástrica. Esta respuesta se desencadena con estimulación eléctrica de baja frecuencia del núcleo espinal trigeminal o de las ramas periféricas. Terui¹⁰⁵ demostró que esta respuesta está mediada por fibras aferentes primarias A δ de forma independiente o asociadas a fibras C. Brown y Preul¹⁴ demostraron este mismo tipo de respuesta depresora en pacientes tratados mediante microcompresión del ganglio de Gasser. Sin embargo, Kehler⁴⁵ y Sweet⁹⁸ obtienen respuestas presoras durante la realización de rizotomía por radiofrecuencia. Experimentalmente la respuesta presora se consigue aumentando la frecuencia e intensidad del estímulo eléctrico, con lo que se reclutan fibras C⁸². Lo cierto es que la

manipulación del ganglio de Gasser produce cambios autonómicos muy significativos que deben ser tenidos en cuenta al realizar intervenciones quirúrgicas sobre el sistema trigeminal.

4.-TRATAMIENTO: TÉCNICAS DE COMPRESIÓN Y DESCOMPRESIÓN DE LA VÍA TRIGEMINAL

Desde que se conoce la neuralgia del trigémino, se han empleado múltiples y muy diferentes técnicas para su tratamiento^{5,22,42,72-74,99,107}. La tendencia natural a la remisión de la neuralgia hace difícil evaluar los efectos de cualquier tratamiento y así la utilidad de muchas terapias que inicialmente se consideraron eficaces no se refrendó con el paso del tiempo.

Si bien en la fase inicial más del 80% de los pacientes responden a la carbamacepina y la toleran sin problemas, tras el uso prolongado la efectividad se mantiene sólo en el 50%. Desafortunadamente lo normal es que la neuralgia responda cada vez peor a la medicación. A pesar de ello, no se debe abandonar la terapia medicamentosa hasta no haber agotado las posibilidades tanto aumentando la dosis hasta el límite de la producción de efectos secundarios, como recurriendo a

combinaciones farmacológicas diversas. Aún con todo, aproximadamente el 40% de los pacientes presentan recurrencia del dolor que obliga a optar por el tratamiento quirúrgico.

En los años cincuenta se idearon diversos métodos para descomprimir la vía trigeminal. Así, Pudenz y Shelden "descomprimían" las ramas periféricas a nivel del foramen oval y rotundum¹¹⁰, y Taarnhöj descomprimía la raíz del trigémino a nivel del porus trigemini por vía transtemporal^{94,97,102,103}. Poco tiempo después, Shelden llegó a la conclusión de que el denominador común a las diversas técnicas descompresivas era precisamente la compresión leve debida al trauma quirúrgico que se ejercía sobre el sistema trigeminal ya fuera a nivel del ganglio o de la raíz. Sobre esta base se comenzó a practicar la compresión deliberada del ganglio por vía temporal que resultaba en excelente analgesia con mínima pérdida de sensibilidad facial^{32,91}. En 1959 Jelasic simplificó el método de Shelden transformándolo en percutáneo; a través de una pequeña incisión en la mejilla introducía un largo gancho romo con el que realizaba la compresión del ganglio¹⁰⁷. También Christensen¹⁸ en 1957 describió otra variante percutánea del método "compresivo" que consistía en la inyección rápida de 3-6 cc de suero salino en el ganglio de Gasser.

La incidencia de recidivas con estas técnicas fue del 23%, las cuales tendían a aparecer en el primer y segundo años de seguimiento¹⁰⁷. En términos generales, a mayor defecto sensorial tras el procedimiento compresivo menor probabilidad de recidiva. No obstante, no se ha demostrado una relación directa definitiva entre estos dos parámetros y hay autores que niegan tal correlación (Gardner, Graf)^{31,32}. El acuerdo es más unánime sobre la baja incidencia de disestesia postoperatoria con estas técnicas, por lo que tendían a indicarse más en los casos de neuralgias bilaterales y en neuralgias con componente de primera rama¹⁰⁷.

En 1978 Mullan y Lichtor⁷⁶ relanzan el concepto de la compresión terapéutica del ganglio de Gasser de Shelden mediante una sencilla y eficaz técnica percutánea, que consiste en introducir un balón de Fogarty a través de un trócar situado en el foramen oval con inflado del balón en el cavum de Meckel y compresión del ganglio de Gasser. Los primeros resultados de su procedimiento aparecieron en 1983 y posteriormente en una publicación de 1990 analizan el seguimiento a más largo plazo, aportando además pequeñas modificaciones técnicas al procedimiento original⁷⁶.

Otros autores^{14,57-59,89} han confirmado, en los últimos años, la

utilidad terapéutica y el escaso riesgo de este nuevo procedimiento que se revela como el más simple de ejecutar desde el punto de vista técnico.

El procedimiento induce cambios en el ritmo cardíaco y la tensión arterial cuyo mecanismo de producción y manejo terapéutico son analizados en el presente trabajo.

5.-CATECOLAMINAS: GENERALIDADES

El sistema simpático-adrenal es el prototipo de un sistema neuroendocrino. La adrenalina es una hormona en el sentido tradicional. Es secretada por la médula adrenal a la circulación y transportada a sus células diana. La noradrenalina es primariamente un neurotransmisor. Se libera de los axones de las neuronas simpáticas postgangliónicas y se deposita directamente en la célula diana inervada. La médula adrenal también libera noradrenalina¹⁹ y puede convertirse en la mayor fuente de noradrenalina plasmática en determinadas condiciones como la hipoglucemia. La noradrenalina actúa también como una hormona cuando ocasionalmente se eleva a niveles que producen efecto biológico⁹³.

Las catecolaminas son neurotransmisores en el sistema nervioso central. En el periférico, median la comunicación rápida entre el componente simpático del sistema nervioso autónomo y los tejidos viscerales. Una señal neural desencadena la liberación por exocitosis de grandes cantidades de catecolaminas almacenadas; los efectos biológicos resultantes desaparecen pronto por la rápida eliminación de las catecolaminas del líquido extracelular.

6.-CATECOLAMINAS: HISTORIA

El efecto presor de extractos suprarrenales fue demostrado por primera vez por Oliver y Schäfer⁷⁷ en 1895. El principio activo fue llamado epinefrina por Abel en 1899 y sintetizado por separado por Stolz y Dakin³⁶. Barger y Dale⁷ (1910) estudiaron la actividad farmacológica de una numerosa serie de aminas sintéticas relacionadas con la epinefrina y dieron a su acción el nombre de *simpaticomimética*. Este importante estudio determinó los requerimientos estructurales básicos para la actividad. Cuando se comprobó que la cocaína o la denervación crónica de los órganos efectores reducía sus respuestas a la efedrina y la tiramina pero aumentaba los efectos de la epinefrina, quedó en claro que las diferencias entre las aminas simpaticomiméticas no eran simplemente cuantitativas. Se sugirió entonces que la epinefrina actuaba directamente sobre la célula efectora, y que la efedrina y la tiramina tenían un efecto indirecto actuando sobre las terminaciones nerviosas.

7.-CATECOLAMINAS: SITIOS Y MECANISMOS DE ACCIÓN.

Receptores α y β adrenérgicos. En sus estudios clásicos, Ahlquist¹ (1948) examinó los efectos de la adrenalina, la noradrenalina y el isoproterenol en diversos tejidos efectores; su conclusión fue que las diferencias de acción de estas catecolaminas podían explicarse por la presencia de dos tipos de receptores distintos a los que llamó α y β . Más recientemente, el desarrollo de agonistas y antagonistas más selectivos que actúan en los receptores adrenérgicos ha permitido su subclasificación. Lands y col⁵⁴ (1967a, 1967b) dividieron los receptores β en β_1 y β_2 ; los receptores adrenérgicos β_1 predominan en los tejidos cardíacos, y los receptores β_2 están presentes principalmente en el músculo liso y las células glandulares. Sin embargo, diferentes tejidos pueden poseer ambos receptores en proporciones variables. Los receptores α también parecen ser heterogéneos. Los llamados α_1 predominan en los sitios efectores postsinápticos del músculo liso y las células glandulares; los receptores α_2 , que se supone que existen en las terminaciones nerviosas, se consideran mediadores de la inhibición presináptica por retroalimentación de la liberación neural de noradrenalina y quizás de acetilcolina. La activación de estos receptores α_2 en las terminaciones

nerviosas colinérgicas puede contribuir a la inhibición de actividad intestinal causada por agonistas α adrenérgicos. Los receptores α_2 también están presentes en sitios postsinápticos de varios tejidos: cerebro, útero, glándula parótida y ciertas regiones del músculo liso vascular. Muchos de los receptores adrenérgicos del SNC no han sido clasificados, hasta ahora, de una manera definitiva.

La relativa sensibilidad de estos receptores adrenérgicos a la adrenalina, noradrenalina e isoproterenol, es la siguiente: 1) En los receptores α_1 , la adrenalina es tanto o más potente que la noradrenalina que a su vez es mucho más potente que el isoproterenol; 2) En los receptores α_2 , la adrenalina es más o menos potente que la noradrenalina, según el tejido, y el isoproterenol ineficaz; 3) En los receptores β_1 , el isoproterenol es más potente que la adrenalina, cuya potencia es igual a la noradrenalina; 4) En los receptores β_2 , el isoproterenol es tanto o más potente que la adrenalina que, a su vez, es mucho más potente que la noradrenalina.

En general, el efecto de la activación de receptores α_1 del músculo liso es excitatorio y el de los receptores β_2 en estos sitios es inhibitorio, aunque esta no es una regla absoluta. En otros tejidos, los

receptores β adrenérgicos pueden mediar efectos estimulantes. De este modo la activación de los receptores β_2 estimula diversas secreciones (la de insulina), y los efectos estimulatorios de las catecolaminas sobre el corazón están mediados por receptores β_1 .

Las catecolaminas inhiben las contracciones propulsivas y reducen el tono de casi todo el músculo liso intestinal; estos efectos parecen estar mediados por receptores adrenérgicos α y β . La activación de receptores β ubicados en las células del músculo liso produce su relajación. Los receptores α parecen inhibir la motilidad gastrointestinal principalmente por una acción presináptica. Así, la activación de receptores α_2 en terminaciones nerviosas colinérgicas dentro de la pared intestinal se asocia con inhibición de la liberación de acetilcolina. Por esta razón, la presencia de un agente bloqueador α y β se requiere para impedir por completo el efecto inhibitorio de la adrenalina sobre el intestino.

Un factor importante en la respuesta de un órgano a las aminas simpaticomiméticas es la proporción y densidad de receptores α y β en el tejido. La noradrenalina tiene poco efecto en la circulación bronquial de aire porque los receptores del músculo liso bronquial parecen ser en

gran parte del tipo β_2 . Por el contrario, el isoproterenol y la adrenalina son potentes broncodilatadores. Los vasos sanguíneos cutáneos poseen receptores α , casi exclusivamente; así, la noradrenalina y la adrenalina causan marcada constricción de estos vasos, mientras que el isoproterenol tiene poco efecto. El músculo liso de los vasos sanguíneos que irrigan los músculos esqueléticos tienen receptores β_2 , cuya activación con bajas concentraciones de adrenalina causa vasodilatación, y receptores α que permiten a la adrenalina constreñir a estos vasos. En este tejido la concentración umbral de la adrenalina para la activación de receptores β_2 es menor, pero cuando ambos tipos de receptores se activan predomina la respuesta a los receptores α .

Liberación de noradrenalina almacenada. Muchas drogas simpaticomiméticas como la anfetamina y la efedrina ejercen gran parte de sus efectos por liberación de noradrenalina de sus sitios de almacenamiento en los nervios simpáticos del órgano efector. Estos agentes se llaman aminas simpaticomiméticas de acción indirecta. Las respuestas que provocan son pues similares a las de la noradrenalina, pero de iniciación más lenta y de duración generalmente mayor que las de una sola dosis equipresora de noradrenalina. También muestran taquifilaxia, es decir, que las inyecciones repetidas o las infusiones

continuas de estas drogas de acción indirecta se hacen menos efectivas.

Mecanismo de acción directa sobre los efectores simpáticos. Las catecolaminas actúan directamente sobre las células efectoras simpáticas uniéndose a receptores situados en las membranas plasmáticas celulares. Se acepta generalmente que los efectos de la estimulación de receptores adrenérgicos β_1 y β_2 están mediados, al menos en gran parte, por la activación de la adenilciclase y la consiguiente acumulación y acción del 3',5'-monofosfato de adenosina (AMP cíclico). Las consecuencias inmediatas de la estimulación de receptores α son menos conocidas y parecen incluir parcialmente la movilización de Ca^{2+} o la formación de trifosfato de inositol (receptores α_1) y la inhibición de la adenilciclase (receptores α_2).

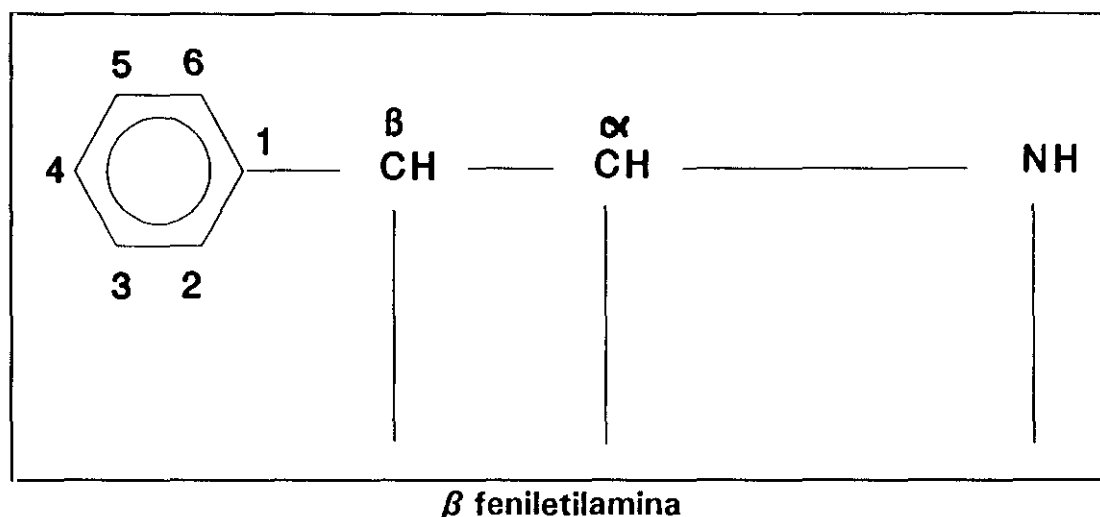
Localización de los receptores adrenérgicos. Cada vez hay más pruebas de que los receptores adrenérgicos α_1 y β_1 están situados en la inmediata vecindad de las terminaciones nerviosas adrenérgicas en órganos efectores periféricos, colocados estratégicamente para su activación durante la estimulación de los nervios adrenérgicos. Además de los situados en terminaciones nerviosas, los receptores adrenérgicos

α_2 y β_2 también parecen existir en regiones postsinápticas relativamente remotas de los sitios de liberación de noradrenalina. La hipótesis actual es que estos últimos receptores son preferencialmente estimulados por catecolaminas circulantes. En algunos casos el papel fisiológico de estos receptores adrenérgicos y de otros (los que están en los leucocitos y en las plaquetas) no está bien aclarado.

Refractariedad a las catecolaminas. La exposición crónica de células y tejidos sensibles a las catecolaminas, a los agonistas adrenérgicos causa una disminución de su capacidad para responder a estos agentes. Este fenómeno se llama refractariedad, desensibilización, regulación hacia abajo o taquifilaxia. Aunque las descripciones de estos cambios adaptativos son comunes en diversas situaciones experimentales y clínicas, los mecanismos se conocen solo en parte. Se han estudiado ampliamente en células que sintetizan AMP cíclico en respuesta a agonistas β adrenérgicos. Después de la aplicación constante de isoproterenol o agentes similares a estas células, la capacidad de sintetizar AMP cíclico puede reducirse marcadamente en pocas horas. Hay pruebas de múltiples puntos de regulación. En algunas circunstancias los receptores adrenérgicos se fosforilan y al parecer se inactivan. Se trata presumiblemente de un

mecanismo regulador de "feed-back" mediado por AMP cíclico. En otras circunstancias la interacción entre el receptor y la adenilciclase se deteriora por procesos aún no conocidos. Además, el número de receptores detectable por análisis de unión de ligandos radiactivos puede reducirse (quizá por su internalización), desencadenado en alguna forma por el agonista^{35,55}. La regulación de este tipo no es exclusiva de los receptores adrenérgicos, sino que es la regla en la mayor parte de los sistemas neurales y endocrinos.

8.-CATECOLAMINAS Y AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS: QUÍMICA Y RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD



La β feniletilamina puede considerarse como el compuesto original de las aminas simpaticomiméticas, formada por un anillo de

benceno y una cadena lateral de etilamina. La estructura permite sustituciones en el anillo aromático, los átomos de carbono α y β y el grupo amino terminal, dando gran variedad de compuestos con actividad simpaticomimética. Noradrenalina, adrenalina, dopamina e isoproterenol tienen grupos OH sustituidos en las posiciones 3 y 4 del anillo de benceno. Como el *O*-dihidroxibenceno se llama también *catecol*, las aminas simpaticomiméticas con estas sustituciones OH en el anillo aromático se llaman *catecolaminas*.

La mayoría de las drogas simpaticomiméticas de acción directa influyen en los receptores α y β , pero la relación entre actividad α y β varía enormemente entre las drogas, en un espectro continuo que va desde una actividad α casi pura (fenilefrina) hasta una actividad β casi pura (isoproterenol). La relación estructura-actividad de los agentes de acción directa se estudia mejor en sistemas aislados donde efectos indirectos y reflejos no confunden la interpretación. Pese a la multiplicidad de sitios de acción de las aminas simpaticomiméticas pueden hacerse varias generalizaciones que presentamos a continuación.

Separación de anillo aromático y grupo benceno. Con mucho, la mayor actividad simpaticomimética se produce cuando dos átomos de carbono separan el anillo del grupo amino. Esta regla se aplica con pocas excepciones a todos los tipos de acción.

Sustitución en el grupo amino. Los efectos de la amino-sustitución se ven más fácilmente en las acciones de las catecolaminas sobre los receptores α y β . El aumento de tamaño del sustituyente alquilico aumenta la actividad β receptora (isoproterenol). La noradrenalina tiene en general débil actividad β_2 que aumenta mucho en la adrenalina con el agregado de un grupo metilo. Una excepción notable es la fenilefrina, que tiene un sustituyente N-metilo pero es agonista α casi puro. Los estimulantes selectivos de receptores β_2 requieren un gran amino sustituyente, pero dependen de otras sustituciones para la selectividad por receptores β_2 en lugar de β_1 . En general, cuanto menor es la sustitución en el grupo amino mayor es la selectividad por α actividad, aunque la N-metilación aumenta la potencia de las aminas primarias. De este modo, la actividad α es máxima en la adrenalina, menor en la noradrenalina y casi nula en el isoproterenol.

Sustitución en el núcleo aromático. La actividad α y β máximas depende de la presencia de grupos OH en las posiciones 3 y 4. Cuando uno de estos grupos o los dos faltan, sin otra sustitución aromática, la potencia total se reduce. La fenilefrina es por eso menos potente que la adrenalina sobre receptores α y β , con ausencia casi total de actividad β . Los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 5 confieren selectividad por los receptores β_2 a los compuestos con grandes aminosustituyentes: así el metaproterenol, la terbutalina y otros compuestos similares relajan la musculatura bronquial en pacientes con asma sin causar estimulación cardíaca directa significativa. La respuesta a las aminas no catecólicas está determinada en parte por su capacidad para liberar noradrenalina de sus sitios de almacenamiento. Estos agentes causan así principalmente efectos que están mediados por receptores α y β_1 , puesto que la noradrenalina es un débil agonista β_2 . Las feniletilaminas que no tienen grupos hidroxilo en el anillo ni grupo β hidroxilo en la cadena lateral actúan casi exclusivamente causando la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas adrenérgicas.

Como la sustitución de grupos polares en la estructura de la feniletilamina hace que los compuestos resultantes sean menos

lipófilos, los compuestos no sustituidos o alquilsustituidos atraviesan la barrera hematoencefálica más fácilmente y tienen más actividad central. Así es que la efedrina, la anfetamina y la metanfetamina muestran una considerable actividad en el SNC. Además como ya dijimos, la ausencia de grupos hidroxilo polares produce una pérdida de la actividad simpaticomimética periférica directa.

Las catecolaminas tienen una acción breve y son ineficaces administradas por vía oral porque se inactivan rápidamente en la mucosa intestinal y en el hígado antes de llegar a la circulación sistémica o general. La ausencia de uno o ambos sustituyentes OH, particularmente el grupo 3-OH, aumenta la efectividad oral y la duración de acción de estos compuestos, y hace que la catecol-O-metiltransferasa (COMT) no tenga acción sobre ellos.

Otros grupos no OH se han sustituido en el anillo aromático. En general la potencia sobre los α receptores es reducida y la actividad β -receptora es mínima; los compuestos pueden hasta bloquear los β receptores. Por ejemplo la metoxamina, con metoxisustituyentes en las posiciones 2 y 5, tiene actividad α estimulante muy selectiva y en grandes dosis bloquea a los receptores β . El albuterol, un estimulante

selectivo de receptores β_2 , tiene un constituyente CH_2OH en la posición 3 y es una excepción importante de la regla general de baja actividad β .

Sustitución en el átomo de carbono α . Esta sustitución bloquea la oxidación por monoaminoxidasa (MAO), prolongando mucho la duración de la acción de las aminas no catecólicas, la detoxificación de las cuales depende en gran parte de la descomposición por MAO. La duración de la acción de drogas como la efedrina o anfetamina, se mide en horas y no en minutos. Como la MAO intraneuronal es una enzima importante para la degradación de feniletilaminas sin sustituyente α metilo, los compuestos con este grupo persisten en la terminación nerviosa y tienen más probabilidades de liberar noradrenalina de sus lugares de almacenamiento. Los agentes como el metaraminol muestran así mayor grado de actividad simpaticomimética indirecta.

Sustitución en el átomo de carbono β . La sustitución de un grupo OH en el carbono β disminuye generalmente la acción estimulante central, en gran parte debido a la menor liposolubilidad de estos compuestos. Sin embargo, esta sustitución aumenta mucho la actividad agonista en los receptores α y β . En esta forma, la efedrina

es menos potente que la metanfetamina como estimulante central, pero es más poderosa para dilatar los bronquiolos y aumentar la presión sanguínea y frecuencia cardíaca.

Ausencia del anillo de benceno. La actividad estimulante sobre el SNC se reduce sin una disminución correspondiente de la actividad α y β cuando el anillo de benceno se reemplaza por un anillo saturado (ciclopentamina, propilhexedrina) o por un anillo diferente no saturado (nafazolina). Esta última es en realidad un poderoso estimulante de los receptores α pero difiere de otras aminas simpaticomiméticas en que deprime en lugar de estimular el SNC, presumiblemente porque, como la clonidina y la oximetazolina, tiene efectos preferenciales sobre los receptores α_2 .

La proporción entre actividad α y β varía según el compuesto, pero en general estas aminas que no poseen anillo de benceno tienen más actividad α que β . Por lo tanto, muchas de ellas se utilizan principalmente como descongestionantes nasales debido a sus propiedades vasoconstrictoras.

Isomería óptica. La sustitución en el carbono α o β da isómeros ópticos. La sustitución levógira en el carbono β confiere mayor actividad periférica, de modo que la L-epinefrina y la L-norepinefrina naturales son diez o más veces tan potentes como sus D-isómeros no naturales. La sustitución dextrógira en el carbono α produce generalmente un compuesto más potente que el L-isómero en la actividad estimulante central. La D-anfetamina es más potente que la L-anfetamina en la actividad central pero no periférica.

9.-ADRENALINA: ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La adrenalina es un potente agonista de los receptores adrenérgicos α y β y por ello sus efectos sobre los órganos efectores son complejos¹⁰⁶.

Presión sanguínea. La adrenalina es uno de los más potentes agentes vasopresores. El aumento de la presión sistólica es mayor que el de la diastólica, de modo que aumenta la presión del pulso. La presión media cae entonces por debajo de la normal para retornar al nivel de control.

El mecanismo del aumento de presión arterial consiste en tres efectos:

- estimulación directa del miocardio que aumenta la fuerza de contracción ventricular (acción inotrópica positiva).
- Aumento de la frecuencia cardíaca (acción cronotrópica positiva).
- Constricción de las arteriolas en muchos lechos vasculares, principalmente la piel, las mucosas y los riñones, con notable constricción de las venas. Este último es el factor más importante en la elevación de la presión arterial.

El pulso, al principio acelerado, puede disminuir marcadamente en el máximo del aumento compensatorio de la descarga vagal. Esta bradicardia falta si los efectos de la descarga vagal están bloqueados por atropina.

Efectos vasculares. Los vasos sanguíneos de la piel, de las mucosas y del riñón se estrechan por la interacción de la amina con los receptores α , mientras que los vasos de los músculos esqueléticos se dilatan porque la adrenalina actúa en los receptores β , que son sensibles a concentraciones mucho menores que los receptores α , pero las dosis mayores activan también a los receptores α y el efecto global de la plena activación de ambas clases de receptores es un aumento

de la resistencia periférica y en consecuencia el aumento de la presión sanguínea. Cuando se ha eliminado suficiente adrenalina para que termine su efecto en los receptores α , menos sensibles, pero predominantes, el efecto en los receptores β persiste durante un tiempo y produce la hipotensión secundaria de la respuesta difásica. Los componentes α y β de la acción vascular de la adrenalina se pueden separar administrando un bloqueante selectivo de los receptores α y β .

El efecto de la adrenalina sobre la circulación cerebral se relaciona con la presión arterial sistémica. En las dosis terapéuticas habituales, la amina no tiene mayor acción constrictora sobre las arteriolas cerebrales, la circulación cerebral aumenta y no hay cambios en la resistencia cerebrovascular; sin embargo, los mecanismos autorreguladores tienden a limitar el aumento de circulación cerebral inducido por la subida de la presión arterial.

La infusión venosa de $0.1 \mu\text{g/kg/min}$ en el hombre aumenta el gasto sanguíneo hepático, disminuye la resistencia vascular esplácnica, y al mismo tiempo produce un aumento importante en la liberación de la glucosa hepática y en el consumo de oxígeno.

Los efectos de la adrenalina sobre la función renal son variables, pero los cambios vasculares en el hombre son constantes. Dosis de adrenalina de 3 a 23 $\mu\text{g}/\text{min}$ iv que tienen poco efecto en la presión arterial media, aumentan en forma consistente la resistencia vascular renal y disminuyen el gasto sanguíneo renal hasta en 40%. Todos los segmentos del lecho vascular renal contribuyen al aumento de la resistencia. La secreción de renina aumenta por acción directa de la adrenalina sobre los receptores β_1 en el aparato yuxtaglomerular. Como la filtración glomerular aumenta sólo en grado ligero y variable, la fracción de filtración aumenta en forma consistente. La excreción de sodio, potasio y cloruro disminuye; el volumen de orina puede aumentar, disminuir o permanecer inalterado. La capacidad de reabsorción y excreción tubular máximas no se altera.

La presión arterial y venosa pulmonar aumentan. Aunque en condiciones adecuadas puede demostrarse la vasoconstricción pulmonar directa, el aumento de la presión pulmonar en el hombre se debe principalmente, pero no del todo, al aumento de la presión en la aurícula izquierda. La redistribución de la sangre de la circulación general a la pulmonar, producida por la constricción de la musculatura de las grandes venas generales que es más potente, sin duda

desempeña un papel importante en el aumento de la presión pulmonar. La sobredosis de adrenalina puede causar la muerte por edema pulmonar, provocado por la elevada presión de filtración capilar en los pulmones.

El gasto sanguíneo coronario aumenta por acción de la adrenalina o por estimulación simpática cardíaca en el hombre y en los animales. El aumento ocurre aunque las dosis no aumenten la presión sanguínea aórtica y es la resultante algebraica de tres factores: El primero es la alteración en la compresión mecánica de los vasos coronarios por la fuerte contracción del miocardio circundante, que tiende a reducir la corriente coronaria; sin embargo, un efecto opuesto resulta de la aumentada duración de la diástole. El segundo factor es la acción directa del fármaco en los vasos coronarios, que poseen receptores α y β ; en el ser humano la acción es principalmente constrictora por la vía de los receptores α_1 . El efecto de la acción directa es de poca importancia si se le compara con la influencia dominante del tercer factor, que es un efecto dilatador metabólico consiguiente a la mayor fuerza de contracción y al aumento del consumo de oxígeno por el miocardio. Esta vasodilatación está mediada en gran parte por la adenosina liberada de los miocitos cardíacos²⁵.

Efectos cardíacos. La adrenalina es un potente estimulante cardíaco. Actúa directamente en los receptores β_1 del miocardio, de las células de marcapaso y de los tejidos de conducción. Esta estimulación es independiente de las alteraciones en la función cardíaca por aumento del retorno venoso y otros efectos vasculares periféricos. La frecuencia cardíaca aumenta y el ritmo a menudo se altera. La sístole se acorta y es más intensa, el gasto cardíaco aumenta y el trabajo del corazón y su consumo de oxígeno crecen notablemente. La eficiencia cardíaca (razón del trabajo al consumo de oxígeno) disminuye. Las acciones directas de la adrenalina no complicadas por efectos secundarios pueden observarse más fácilmente en preparaciones cardíacas aisladas de animales. Las respuestas incluyen aumentos de fuerza contráctil, aumento de la velocidad de incremento de tensión isométrica, mayor velocidad de relajación, menor tiempo transcurrido hasta llegar a la tensión máxima, mayor excitabilidad, mayor consumo de oxígeno, aceleración de los latidos espontáneos e inducción de automaticidad en los músculos en reposo.

Al acelerar al corazón dentro de los límites fisiológicos la adrenalina acorta la sístole más que la diástole, de modo que la duración de esta última por minuto es mayor. La adrenalina acelera el

corazón acortando la despolarización lenta de células S-A que tiene lugar durante la diástole, es decir, durante la fase 4 del potencial de acción. De este modo, el potencial transmembrana de las células marcapaso desciende más pronto hasta el nivel de umbral en el cual se inicia el potencial de acción. La amplitud de este último y la máxima despolarización (fase 0) también aumentan. Es frecuente un desplazamiento de la ubicación del marcapaso en el nódulo S-A, indicando la activación de células marcapaso latentes. En las fibras de Purkinje la adrenalina acelera la despolarización diastólica y facilita más aun la activación de las células marcapaso latentes. Estos cambios no ocurren en las fibras musculares auriculares y ventriculares, donde la adrenalina tiene poco efecto sobre el potencial de membrana estable de fase 4 después de la repolarización. Algunos efectos de la adrenalina sobre los tejidos cardíacos son en gran parte secundarios al aumento de frecuencia cardíaca, y son pequeños o inconstantes en las preparaciones donde la frecuencia cardíaca se mantiene constante. Por ejemplo, el efecto de la adrenalina sobre la repolarización de la aurícula, las fibras de Purkinje o el ventrículo es pequeño si la frecuencia cardíaca no cambia. Cuando la misma aumenta, la duración del potencial de acción siempre se acorta y hay una disminución correspondiente del período refractario. Del mismo modo, la aceleración

de la frecuencia cardíaca tiene un papel importante en el aumento de la velocidad de conducción en el haz de His, las fibras de Purkinje y el ventrículo. En esta forma, la adrenalina abrevia el período refractario del músculo auricular y ventricular. También disminuye el grado de bloqueo A-V que se produce por enfermedad, drogas o estimulación vagal.

La conducción a través del sistema de Purkinje depende del nivel de potencial de membrana en el momento de excitación. La excesiva reducción de este potencial provoca perturbaciones de la conducción que van desde la conducción más lenta hasta la inexcitabilidad total. La adrenalina aumenta el potencial de membrana y mejora la conducción en fibras de Purkinje caninas excesivamente despolarizadas. Como las circunstancias que favorecen esta excesiva despolarización son comunes en los corazones enfermos, este mecanismo se ha propuesto para explicar los efectos favorables de la adrenalina en diversas arritmias humanas, por ejemplo, en pacientes con bloqueo cardíaco total, hasta que sea posible aplicar medidas más definitivas. Si se administran grandes dosis de adrenalina se producen extrasístoles ventriculares que pueden anunciar arritmias ventriculares más serias. Esto se observa raramente con dosis convencionales en el

hombre, pero los extrasístoles ventriculares, la taquicardia y la fibrilación pueden precipitarse por liberación de adrenalina endógena cuando el corazón se ha sensibilizado a esta acción de la adrenalina por medio de ciertos anestésicos o en casos de infarto de miocardio. El mecanismo de inducción de estas arritmias cardíacas no está aclarado. Sin embargo, agentes bloqueantes α adrenérgicos como la fenoxibenzamina protegen contra irregularidades cardíacas inducidas por la adrenalina durante la anestesia; esta protección se debe en parte a la prevención del aumento de presión arterial que sensibiliza el miocardio a los ritmos ectópicos inducidos por la adrenalina.

El período refractario del nódulo A-V humano se acorta normalmente con adrenalina, pero puede prolongarse indirectamente con dosis que disminuyen la frecuencia cardíaca por descarga vagal refleja, efecto revertido por la atropina. Las arritmias supraventriculares son posibles por la combinación de adrenalina y estimulación colinérgica. La depresión de la descarga sinusal y la conducción A-V por descarga vagal tiene probablemente un papel en las arritmias ventriculares inducidas por adrenalina pues diversas drogas que bloquean el efecto vagal confieren cierta protección. El paro cardíaco causado ocasionalmente por descarga vagal debido a presión sobre el

globo ocular o el seno carotídeo puede abolirse con adrenalina, que induce o acelera la formación de impulsos en los ventrículos. La acción de la adrenalina en el aumento del automatismo cardíaco y su acción causante de arritmias tiene efectivos antagonistas en los agentes β bloqueadores como el propanolol. Parecen existir receptores α por lo menos en algunas regiones del corazón, pues el estimulante de α receptores fenilefrina y, durante el bloqueo de receptores β , la adrenalina prolonga el período refractario y refuerza las contracciones de aurículas aisladas; estos efectos son antagonizados por los agentes α bloqueantes adrenérgicos.

En el hombre, la adrenalina disminuye la amplitud de la onda T en todas las derivaciones del ECG. En los animales que reciben dosis relativamente mayores se ven efectos adicionales en la onda T y el segmento S-T. Después de disminuir de amplitud, la onda T puede hacerse bifásica y el segmento S-T se desvía por encima o por debajo de la línea isoelectrica antes de aparecer deflecciones ventriculares anormales. Estos cambios del segmento S-T son semejantes a la desviación hacia abajo que se encuentra en los pacientes con angor pectoris durante los ataques dolorosos espontáneos o inducidos con adrenalina. Por lo tanto, estos cambios eléctricos se han atribuido a la

hipoxia del miocardio.

Efectos respiratorios. La adrenalina estimula la respiración, pero este efecto es breve y no tiene valor clínico. Por vía intravenosa en los animales y en el hombre, la adrenalina puede causar un breve período de apnea antes de comprobarse la estimulación. La apnea se debe probablemente en parte a una inhibición refleja transitoria del centro respiratorio por medio del mecanismo barorreceptor, y en parte a la inhibición directa del centro. La adrenalina tiene una potente acción broncodilatadora que se hace más manifiesta cuando el músculo se encuentra contraído por enfermedad, como en el asma bronquial, o por la administración de fármacos y autacoides como histamina, ésteres de la colina o pilocarpina, bradiquinina, sustancia de reacción lenta o prostaglandina $F_{2\alpha}$. En estas circunstancias, la adrenalina tiene efecto terapéutico notable como antagonista fisiológico de las influencias constrictoras, pues no se limita a antagonismo competitivo específico como ocurre con los antihistamínicos contra la broncoconstricción provocada por la histamina. La adrenalina también altera la respiración por su acción α receptora en personas normales y asmáticas; aumenta la capacidad vital aliviando la congestión de la mucosa bronquial y, cuando su acción se limita lo más posible al lecho vascular pulmonar

por administración en aerosol, por constricción de los vasos pulmonares. Su efecto en el asma puede deberse en parte a la inhibición de la liberación de histamina inducida por antígeno; esta acción está compartida por los estimulantes selectivos de los receptores β_2 .

La adrenalina aumenta la frecuencia respiratoria y el volumen corriente y así reduce el contenido alveolar de anhídrido carbónico en sujetos normales. No obstante, las dosis excesivas en el hombre pueden causar la muerte por interferencia en el intercambio gaseoso debida al desarrollo de edema pulmonar. La administración de un agente bloqueante α de acción rápida o el uso de la respiración positiva a presión intermitente, para aumentar la presión intraalveolar, puede salvar la vida del paciente.

Efectos metabólicos. La adrenalina aumenta la concentración sanguínea de glucosa y lactato. La secreción de insulina se inhibe mediante los receptores α y aumenta por activación de receptores β ; el efecto predominante de la adrenalina es la inhibición. La secreción de glucagón aumenta por una acción sobre los receptores β de las células α de los islotes pancreáticos; la adrenalina también disminuye

la captación de glucosa por tejidos periféricos, al menos en parte por sus efectos sobre la secreción de insulina. Rara vez ocurre glucosuria. El efecto estimulante de la adrenalina de sobre la glucogenólisis en la mayor parte de los tejidos de casi todas las especies animales se media por receptores β , pero no se ha dilucidado la clase de receptor del cual depende la gluconeogénesis hepática.

La adrenalina aumenta también la concentración de ácidos grasos libres por activación de la lipasa de triglicéridos, que acelera la degradación de triglicéridos para formar ácidos grasos libres y glicerol. La grasa se deposita en el músculo y en el hígado, probablemente por el aumento en la cantidad de ácidos grasos libres en la sangre. Esta acción lipolítica también parece ser mediada por AMP cíclico por la vía de los receptores adrenérgicos β_1 . Los efectos en otros lípidos son menos precisos, pero las infusiones de adrenalina elevan el colesterol, los fosfolípidos y las lipoproteínas de baja densidad en el plasma. La acción calorígena de la adrenalina (aumento del metabolismo) se manifiesta en el hombre por un aumento de un 20-30% en el consumo de oxígeno cuando se administran dosis ordinarias.

La adrenalina produce un aumento pasajero del potasio en el

plasma, principalmente por la liberación de potasio hepático. Esta hiperpotasemia es seguida de una disminución más duradera del potasio plasmático. Durante estos cambios, el potasio del hígado pasa con rapidez a la sangre y es captado por el músculo; después el potasio muscular desciende durante el período de hipopotasemia y vuelve a pasar al hígado. La concentración de fosfato inorgánico en el plasma disminuye con la adrenalina.

La adrenalina reduce el volumen plasmático circulante por pérdida de líquido libre de proteínas al espacio extracelular, aumentando así las concentraciones de eritrocitos y proteínas plasmáticas. Sin embargo, las dosis convencionales de adrenalina en el hombre no alteran mayormente el volumen plasmático o el volumen de glóbulos rojos compactos en condiciones normales, aunque se dice que estas dosis tienen efectos variables en shock, hemorragia, hipotensión y anestesia. La adrenalina aumenta el recuento total de leucocitos pero causa eosinopenia. La adrenalina acelera la coagulación sanguínea en los animales y en el hombre, efecto debido probablemente a la mayor actividad del factor V.

Toxicidad y efectos secundarios de la adrenalina. Esta catecolamina puede causar reacciones indeseables como miedo, ansiedad, tensión, inquietud, dolor de cabeza pulsátil, temblor, debilidad, mareos, palidez, dificultades respiratorias y palpitaciones. Los efectos ceden rápidamente con el reposo, la tranquilidad, posición recumbente y palabras tranquilizadoras, pero el paciente se alarma a menudo. Los individuos hipertiroides e hipertensos son particularmente propensos a las respuestas indeseables y presoras a la adrenalina. En los individuos psiconeuróticos, los síntomas existentes se agravan a menudo marcadamente con la administración de adrenalina.

Accidentes más serios consisten en hemorragia cerebral y arritmias cardíacas. Extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular pueden seguir a la administración de adrenalina. Si hay fibrilación ventricular la misma es generalmente mortal a menos que se apliquen medidas inmediatas; la fibrilación es particularmente probable si la droga se usa imprudentemente durante la anestesia, en especial con anestésicos de hidrocarburos halogenados o en individuos con enfermedad cardíaca orgánica. Los pacientes con asma bronquial crónica y grado significativo de enfisema, que han llegado a la edad en

la que prevalece la enfermedad cardíaca degenerativa, deben recibir adrenalina sólo con muchas precauciones. En los pacientes en shock la droga puede acentuar el trastorno subyacente. El dolor anginoso se induce fácilmente con adrenalina en pacientes con angina de pecho.

10.-NORADRENALINA: ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La noradrenalina es el mediador químico que se libera en los nervios adrenérgicos postganglionares¹⁰⁷. Difiere de la adrenalina sólo por carecer de la metilsustitución en el grupo amino. La adrenalina y la noradrenalina son agonistas directos en las células efectoras, y sus acciones difieren principalmente por la proporción de su efectividad para estimular a los receptores α y β_2 . Ambas tienen aproximadamente la misma potencia para estimular receptores β_1 (cardíacos). La noradrenalina es un poderoso agonista de los receptores α y tiene poca acción sobre los β_2 , pero es algo menos potente que la adrenalina sobre los receptores α de casi todos los órganos.

La presión arterial sistólica y diastólica y generalmente la presión del pulso aumentan tras la administración de noradrenalina. El gasto cardíaco no se altera o disminuye y la resistencia periférica total

aumenta. La actividad refleja vagal compensadora, lentifica el corazón, superando la acción cardioaceleradora directa, y así aumenta el volumen sistólico. La resistencia vascular periférica aumenta en la mayor parte de los lechos vasculares y el gasto sanguíneo disminuye en el riñón, el cerebro, el hígado y generalmente en el músculo esquelético. La filtración glomerular se mantiene si la disminución del riego sanguíneo renal no es muy considerable. La noradrenalina constriñe los vasos mesentéricos y reduce el gasto sanguíneo esplácnico y hepático en el hombre. Los efectos sobre el SNC son algo menos prominentes que los de la adrenalina. El gasto coronario aumenta sustancialmente, quizá por la vasodilatación coronaria y el aumento de la presión sanguínea. El volumen sanguíneo circulante disminuye porque se pierde líquido exento de proteína que pasa al espacio extracelular, probablemente a causa de la vasoconstricción postcapilar. La alteración usual electrocardiográfica es la bradicardia sinusal por aumento reflejo del tono vagal, acompañada o no de prolongación del intervalo P-R. También ocurre ritmo nodal, disociación A-V, ritmo bigeminal, taquicardia ventricular y fibrilación.

La noradrenalina produce hiperglucemia y otros efectos metabólicos semejantes a los que causa la adrenalina, pero sólo a

grandes dosis.

Toxicidad y efectos secundarios. Los efectos indeseables de la noradrenalina son semejantes a los de la adrenalina, pero generalmente son menos pronunciados y menos frecuentes. Ansiedad, dificultad respiratoria, conciencia de latido cardíaco lento y fuerte y dolor de cabeza transitorio son los efectos más comunes. El riesgo de arritmias cardíacas contraindica el uso de la droga durante la anestesia con agentes que sensibilizan el tejido automático del corazón.

11.-COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA ADRENALINA Y DE LA NORADRENALINA EN EL HOMBRE

Ver Tabla I.

12.-CATECOLAMINAS: NIVELES UMBRAL PARA PRODUCIR SUS EFECTOS BIOLÓGICOS

Las concentraciones plasmáticas de las catecolaminas varían dependiendo de las condiciones fisiológicas. En estado basal se necesitan niveles plasmáticos de noradrenalina de 1500-2000 pg/ml

(10 veces los valores basales) para obtener cambios hemodinámicos y metabólicos mensurables⁹³. La acción biológica principal de la noradrenalina parece ser su función como neurotransmisor ya que en condiciones fisiológicas las concentraciones altas de noradrenalina son raras. Sin embargo, durante el ejercicio y en algunas enfermedades, se elevan mucho las concentraciones endógenas, y la noradrenalina puede entonces actuar como hormona.

En estudios similares con infusiones de adrenalina se ha encontrado que sus efectos específicos aparecen a una determinada *concentración plasmática umbral*: Así, la *frecuencia cardíaca* aumenta a 50-100 pg/ml; el efecto lipolítico y presor sistólico a 75-125 pg/ml; la hiperglucemia, cetogénesis y glicolisis a 150-200 pg/ml y la supresión de la secreción de insulina a más de 400 pg/ml¹⁷. La adrenalina es una importante hormona de regulación, tanto en condiciones basales como de stress, ya que comúnmente se alcanzan niveles altos fisiológicos.

La adrenalina es unas 10 veces más potente que la noradrenalina en producir su efecto metabólico directo.

2. OBJETIVOS

OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO

Asociada a la microcompresión percutánea del ganglio de Gasser (MPGG) se ha descrito una respuesta trigeminal depresora que consiste en bradicardia e hipotensión arterial. Cuyo origen podría relacionarse con la estimulación de receptores, estructuras intracraneales inervadas por ramas del nervio trigémino. Sin embargo, cuando la lesión terapéutica del ganglio se realiza mediante la termocoagulación se han observado respuestas opuestas con elevaciones muy marcadas de la presión arterial.

Durante la práctica de la MPGG, nosotros hemos observado con mucha frecuencia, una respuesta hemodinámica constante de hipertensión arterial sistólica y diastólica, acompañada de alteraciones electrocardiográficas como enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y/o bradicardia sinusal, extrasístoles auriculares, extrasístoles ventriculares, bigeminismo y taquicardia sinusal. Esta respuesta se ha producido en el 99% de una serie de 224 pacientes consecutivos afectados de neuralgia esencial del trigémino, tratados entre Noviembre de 1984 y Junio de 1991, que fueron sometidos a un total de 262 procedimientos de MPGG (incluidas las reintervenciones).

El objetivo de este trabajo ha sido analizar la incidencia y los mecanismos de esta respuesta hemodinámica, y establecer las bases del manejo anestésico más apropiado, con el propósito de disminuir los posibles riesgos ligados a dicha respuesta.

La realización del estudio incluyó los siguientes objetivos específicos:

1) Determinar la incidencia y el perfil clínico de la respuesta hemodinámica y cardíaca inducida por la MPGG.

2) Comprobar si dicha respuesta hemodinámica coincide con cambios en los niveles plasmáticos de adrenalina , noradrenalina y dopamina.

3) Valorar el estado de oxigenación y ventilación durante la anestesia para la MPGG, comparando los efectos de dos tipos de ventilación: la respiración espontánea (pacientes no intubados = grupo NI) y la ventilación controlada (pacientes intubados = grupo I), y comparar los niveles plasmáticos de catecolaminas en ambos grupos, ya que la hipoxia es un estímulo para la liberación de catecolaminas.

4) Analizar la posibilidad de prevenir esta respuesta hipertensora arterial con la administración de nitroprusiato sódico iv que tiene una acción vasodilatadora directa arterial y venosa, y comparar los valores de la adrenalina, la noradrenalina y la dopamina de estos enfermos con los de otro grupo control.

5) Estudiar la posible relación existente entre los niveles de catecolaminas y las alteraciones del ritmo cardíaco que se observan con frecuencia durante el procedimiento.

6) Comparar los valores de las catecolaminas en el grupo de pacientes que se reintervinieron y en los que fue eficaz la primera MPGG.

3. MATERIAL

Y

MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1.-POBLACIÓN DE PACIENTES

La serie incluye un total de 45 pacientes ASA¹⁰⁷ I-II-III afectados de neuralgia esencial del trigémino y tratados con microcompresión percutánea del ganglio de Gasser (MPGG), entre Mayo de 1989 y Junio de 1991 en el Servicio de Neurocirugía del Hospital "12 de octubre" de Madrid.

Su edad media fue de 63 ± 12 años. De ellos 15 (33,3%) fueron varones y 30 (66,6%) hembras (Tabla II).

Los pacientes se dividieron aleatoriamente en los siguientes grupos: Grupo I o intubados ($n = 11$) y Grupo NI o no intubados ($n = 34$), atendiendo a que la ventilación durante la anestesia fuera controlada o espontánea respectivamente. El Grupo N lo constituyeron 14 pacientes del total a los que se administró $2 \mu\text{g/kg}$ iv de nitroprusiato sódico, 45 segundos antes del momento de la compresión del ganglio de Gasser. El Grupo NN ($n = 30$) lo formaron los pacientes a los que no se administró nitroprusiato sódico.

2.-TÉCNICA ANESTÉSICA

Una hora antes de llegar al quirófano 24 pacientes se premedicaron con diacepam (0.75 mg/kg vo), 6 pacientes con midazolam (0.75 mg/kg IM) y en 15 pacientes no se administró premedicación.

Se monitorizó el ECG, la frecuencia cardíaca y la presión arterial directa durante todo el procedimiento.

La inducción anestésica, igual para los dos grupos, consistió en: dehidrobenzoperidol (80 μ /kg iv), fentanil (2,5-3.5 μ /kg iv), atropina (0.1 mg/kg iv) y tiopental sódico (3-5 mg/kg iv).

Los pacientes del grupo NI se mantuvieron durante la intervención en respiración espontánea con aporte de O₂ a través de gafas nasales (6 l/min) y un tubo de Mayo para evitar la obstrucción de la vía aérea superior.

A los pacientes del grupo I se les administró succinilcolina (1 mg/kg iv) previa a la intubación orotraqueal y se controló la ventilación

con un $V_T = 10-12$ ml/kg, una $FR = 14$ respiraciones/min, una $F_iO_2 = 0.35$ y se relajaron con besilato de atracurio (0.4 mg/kg iv).

3.-TÉCNICA QUIRÚRGICA

El paciente se coloca sobre la mesa del quirófano en decúbito supino con la cabeza en posición neutra. La punción del foramen oval se realiza bajo control fluoroscópico con imagen lateral y sólo si hay dudas se recurre a la proyección anteroposterior. La punción se lleva a cabo de acuerdo con los planos de Härtel y el punto de entrada se sitúa a 2.5 cm de la comisura labial y 0.5 cm por encima de la misma. Se utiliza un trócar del nº14 que se avanza paralelamente al plano sagital inicialmente para evitar atravesar la mucosa de la cavidad oral y se dirige posteriormente hacia el foramen oval bajo control fluoroscópico. Una vez insinuada la punta del trócar en el foramen oval y sin traspasar sus límites, se retira el fiador y se introduce un catéter de Fogarty del nº4 que debe penetrar hasta el cavum, es decir, unos 15 mm más allá de la punta del trócar. Se procede entonces a hinchar el balón del Fogarty con Sombrafil bajo control radioscópico para evidenciar su forma, tamaño y posición. La posición del globo se establece en relación a las referencias que aportan las estructuras

óseas próximas al cavum (clivus, silla turca y peñasco), hasta confirmarse como satisfactoria. El volumen del balón se aumenta arbitrariamente hasta conseguir una forma adecuada que viene determinada por la protrusión incipiente hacia la fosa posterior a través del porus trigemini, momento en el que el balón adopta una disposición piriforme (**Figura 1**). En esta fase del procedimiento se realiza una radiografía lateral para tener constancia de los parámetros obtenidos. Tras comprimir el ganglio de Gasser durante 1 minuto, se vacía el balón y se retiran el catéter y el trócar, manteniéndose presión manual sobre el punto de punción durante unos minutos. Si la forma del balón no es adecuada se retira el trócar de punción y se practican nuevas entradas en direcciones variables hasta lograr la canulación del cavum de Meckel⁵⁷⁻⁵⁹.

La duración media total del procedimiento es de unos 15-20 minutos si se mantiene al enfermo en respiración espontánea, y de unos 35 minutos si se le controla la ventilación. Si no hay complicaciones el paciente es dado de alta al día siguiente tras haberse realizado una exploración neurológica cuidadosa.

4.-PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Se registraron la presión arterial sistólica, diastólica y media (TAS,TAD,TAM), la frecuencia cardíaca (FC) y se extrajeron muestras de la arteria radial⁷⁰ para análisis gasométrico y determinación de niveles de adrenalina (A), noradrenalina (NA) y dopamina (DA) en los siguientes momentos de la intervención:

- 1.-Basal, a la llegada del enfermo al quirófano.
- 2.-Durante la punción del foramen oval.
- 3.-Durante la microcompresión del ganglio de Gasser (MCGG).
- 4.-A los 5 min de la MCGG.

Las muestras sanguíneas se recogieron en tubos refrigerados que contenían una solución de pH 6.0-7.4, compuesta por ECTA (Merck) como anticoagulante y glutation reducido (Merck) como antioxidante, a unas concentraciones de 90 y 60 mg/ml respectivamente. Estos tubos fueron centrifugados a 800 rpm en condiciones refrigeradas. El plasma se fraccionó en alícuotas que fueron conservadas a -70°C hasta su análisis.

La determinación de catecolaminas se realizó mediante un

sistema de cromatografía líquida de alta resolución con detección electroquímica (HPLC-EC)³⁸. La metodología consiste en dos fases sucesivas: La primera es de extracción, procediéndose a continuación a su separación y valoración. La fase de extracción se realizó según el método de Anton y Sayre³, mediante la adsorción de las catecolaminas contenidas en 1 ml de plasma, en 10 mg de alúmina activada a un pH de 8.6, procediéndose posteriormente a su elución con ácido perclórico 0.1 M. La valoración del eluido se realizó mediante un sistema de HPLC-EC previamente valorado en el laboratorio de Bioquímica de nuestro Hospital. La separación se consiguió con una columna de fase reversa C-18 (ESA) siendo la fase móvil un tampón fosfato 0.1 M que lleva incorporado un par iónico (SDS) y un modificador orgánico (metanol). El resto del sistema está compuesto por una bomba (Kontron inst, mod 420) que lleva incorporado un amortiguador de impulsos, un detector coulombimétrico con 3 electrodos, dos de ellos de valoración y el tercero de protección (ESA, mod 5100 A), un integrador de señales (Shimadzu, mod C-R 31) y un inyector automático (Kontron inst mod 360)⁸¹. El cálculo de la concentración de cada parámetro analizado se realizó frente a una curva patrón procesada en cada ensayo según el procedimiento del patrón interno.

Se consideraron como valores normales de catecolaminas en nuestro laboratorio: A = 10-80 pg/ml, NA = 100-600 pg/ml y DA = 10-150 pg/ml.

El estudio estadístico se realizó una vez comprobada la homogeneidad de los grupos (test de Kolmogorov-Smirnov) mediante la comparación de medias de muestras pareadas e independientes, considerándose las diferencias significativas para valores de $p < 0.01$.

4. RESULTADOS

RESULTADOS

Las características de los pacientes se muestran en la **Tabla II**. Las diferencias de los pesos de los enfermos entre los grupos fueron significativas ($p < 0.01$).

1.-Parámetros hemodinámicos

Los datos hemodinámicos globales registrados durante el estudio se resumen en la **Tabla III** y la **Figura 5**. Durante la punción del foramen oval y la microcompresión del ganglio de Gasser (MCGG) observamos una elevación significativa de la tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD) y media (TAM) ($p < 0.001$) respecto de los valores basales, en todos los enfermos, que a los 5 minutos postMCGG, se mantuvo en la TAD ($p < 0.01$), y que no fue significativa en la TAS. La frecuencia cardíaca (FC) aumentó significativamente en la MCGG y a los 5 minutos postMCGG ($p < 0.001$). En la **Figura 2**, mostramos el registro de presión arterial de uno de los enfermos.

No hubo diferencias en la FC, TAS, TAD y TAM en el Grupo I (intubado) y en el Grupo NI (no intubado), como se observa en la **Tabla**

IV y las Figuras 6 A, 6 B, 6 C Y 6 D.

La administración de 2 μ /kg iv de nitroprusiato sódico 45 sg antes de practicar la CGG, no produjo cambios significativos en los parámetros hemodinámicos (Tabla V y Figuras 3, 7 A, 7 B, 7 C y 7 D). Sólo la FC basal del Grupo NN (no nitroprusiato) fue mayor con respecto al Grupo N (nitroprusiato) ($p < 0.01$), disparidad que no aparece en los otros tres momentos del estudio.

Diez pacientes presentaron bradicardia (Tabla VI y Figura 8) y 9 un enlentecimiento de la FC durante la punción del foramen oval (Tabla VII y Figura 9). En 6 pacientes se observó una bradicardia al inicio de la MCGG (Tabla VIII y Figuras 10 A y 10 B) y en 6 se detectaron extrasístoles ventriculares (Tabla IX y Figuras 4 y 11) en este mismo momento. La TAS, TAD y TAM de estos enfermos con trastornos del ritmo cardíaco se equipararon a las del grupo sin arritmias.

Los parámetros hemodinámicos fueron similares en los enfermos que se reintervinieron (Tabla X y Figuras 12 A, 12 B, 12 C y 12 D) y en los que la primera MPGG fue eficaz, a excepción de la FC que a los 5 min postMPGG fue superior en el grupo en que la primera MPGG fue

eficaz ($p < 0.01$, respectivamente).

2.-Estudio de los niveles plasmáticos catecolaminas

Además de partir de valores basales de adrenalina (A) altos (210 ± 155 pg/ml) encontramos un ascenso en los niveles de A durante la punción del foramen oval y la MCGG versus los basales ($p < 0.01$) y $p < 0.001$, respectivamente). La noradrenalina (NA) se elevó significativamente durante la punción del foramen oval ($p < 0.001$), la microcompresión del ganglio de Gasser (MCGG) ($p < 0.001$); manteniéndose a los 5 minutos postMCGG ($p < 0.01$) respecto de los valores basales. La dopamina (DA) permaneció dentro de los límites normales durante todo el procedimiento (Tabla XI y Figura 13).

No se han encontrado diferencias en los niveles plasmáticos de A, NA y DA entre los Grupos I (intubados) y NI (no intubados). (Tabla XII y Figuras 14 A, 14 B, 14 C y 14 D).

Los valores de A, NA y DA fueron equiparables en los grupos N y NN. (Tabla XIII y Figuras 15 A, 15 B, 15 C y 15 D).

La presencia de bradicardia (**Tabla XIV y Figuras 16 A, 16 B, 16 C y 16 D**), o de un enlentecimiento de la FC durante la punción del foramen oval (**Tabla XV y Figura 17**), la bradicardia al inicio de la MCGG (**Tabla XVI y Figuras 18 A y 18 B**) y la aparición de extrasístoles ventriculares durante la MPGG (**Tabla XVII y Figura 19**), no modificaron los niveles de catecolaminas que continuaron en cifras equivalentes a los de los enfermos que no presentaron alteraciones del ritmo cardíaco.

La reintervención no alteró los niveles de catecolaminas en relación con los registrados en los pacientes en que la primera MPGG fue eficaz (**Tabla XVIII y Figuras 20 A, 20 B, 20 C y 20 D**).

3.-Estudio de la ventilación

En el grupo NI, (Tabla XIX y Figuras 21 A, 21 B y 21 C) la hipoventilación alveolar ($pCO_2 = 47.2 \pm 7.02$) y la acidosis respiratoria ($pH = 7.33 \pm 0.01$) se iniciaron durante la punción del foramen oval y fueron máximas a los 5 minutos postMCGG ($pCO_2 = 50.4 \pm 4.9$ y $pH = 7.31 \pm 0.02$); la hipoxemia fue máxima en el momento de la punción del foramen oval ($pO_2 = 58.2 \pm 24.7$ y $Sat O_2 = 75.9 \pm 22.5$), reduciéndose al finalizar el procedimiento ($pO_2 = 107.7 \pm 14.5$ y $Sat O_2 = 94.3 \pm 7.3$).

TABLAS

TABLA I

Comparación de los efectos de la adrenalina y noradrenalina en el hombre.

	ADRENALINA	NORADRENALINA
CARDÍACO		
Frecuencia cardíaca	+	-
Volumen sistólico	++	++
Gasto cardíaco	+++	0, -
Arritmias	++++	++++
Gasto sanguíneo coronario	++	++
PRESIÓN SANGUÍNEA		
Arterial sistólica	+++	+++
Arterial media	+	++
Arterial diastólica	+, 0, -	++
Pulmonar media	++	++
CIRCULACIÓN PERIFÉRICA		
Resistencia periférica total	-	++
Gasto sanguíneo cerebral	+	0, -
Gasto sanguíneo muscular	+++	0, -
Gasto sanguíneo cutáneo	--	--
Gasto sanguíneo renal	-	-
Gasto sanguíneo esplácnico	+++	0, +

+ = aumento; 0 = sin cambio; - = disminución.

TABLA II
Características de los pacientes (n = 45)

	Grupo NI (n = 34)	Grupo I (n = 11)
Sexo (V/H)	(14/20)	(1/10)
Edad (años)	63 ± 9	64 ± 10
Peso (kg)	70 ± 9*	60 ± 9
ASA I/II/III	23/4/7	8/1/2
Patología previa		
Hipertensión arterial	6	3
Cardiopatía isquémica	2	-
Infarto de miocardio antiguo	2	-
Diabetes mellitus	-	2
Arritmia sinusal	1	-

Datos en $\bar{X} \pm DE$ o nº de casos. I= intubados. NI= no intubados. * p < 0.01.

TABLA III

Resultados hemodinámicos globales (n = 45)

	BASAL	PUNCIÓN OVAL	COMPRESIÓN G GASSER	5 MIN POST COMPRESIÓN
FC (lat/min)	83 ± 18	86 ± 21	* 101 ± 21	* 94 ± 15
TAS (mmHg)	157 ± 29	* 184 ± 31	* 210 ± 38	158 ± 27
TAD (mmHg)	78 ± 15	* 97 ± 18	* 113 ± 21	** 87 ± 16
TAM (mmHg)	104 ± 17	* 126 ± 20	* 145 ± 24	111 ± 18

FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.
TAM = Tensión arterial media.
Datos en $\bar{X} \pm DE$. * $p < 0.001$ y ** $p < 0.01$ vs basal.

TABLA IV

Comparación de los parámetros hemodinámicos entre los pacientes intubados y los no intubados

	BASAL	PUNCIÓN OVAL	COMPRESIÓN G GASSER	5 MIN POST- COMPRESIÓN
FC (lat/min)				
Grupo I (n = 11)	78 ± 12	73 ± 17	96 ± 19	86 ± 11
Grupo NI (n = 30)	85 ± 20	91 ± 20	103 ± 21	96 ± 15
TAS (mmHg)				
Grupo I	154 ± 30	173 ± 34	197 ± 32	156 ± 37
Grupo NI	157 ± 29	189 ± 29	215 ± 40	159 ± 22
TAD (mmHg)				
Grupo I	72 ± 14	89 ± 19	104 ± 20	80 ± 21
Grupo NI	80 ± 14	100 ± 17	115 ± 21	89 ± 14
TAM (mmHg)				
Grupo I	100 ± 16	117 ± 22	135 ± 24	105 ± 25
Grupo NI	108 ± 17	129 ± 19	149 ± 24	112 ± 15

FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

Datos en $\bar{X} \pm DE$. Grupo I = intubados. Grupo NI = no intubados.

TABLA V

Variación hemodinámica con (Grupo N) y sin (Grupo NN) la administración de 2 μ g/Kg iv de nitroprusiato sódico previo a la compresión del Gasser

	BASAL	PUNCIÓN OVAL	COMPRESIÓN G GASSER	5 MIN POST COMPRESIÓN
FC (lat/min)				
Grupo N (n= 11)	72 \pm 11	84 \pm 18	102 \pm 19	095 \pm 14
Grupo NN (n= 30)	* 88 \pm 19	88 \pm 23	101 \pm 22	093 \pm 16
TAS (mmHg)				
Grupo N	162 \pm 27	184 \pm 18	204 \pm 31	167 \pm 30
Grupo NN	153 \pm 28	184 \pm 35	212 \pm 41	155 \pm 25
TAD (mmHg)				
Grupo N	78 \pm 17	95 \pm 14	105 \pm 16	088 \pm 16
Grupo NN	77 \pm 13	97 \pm 19	114 \pm 22	085 \pm 16
TAM (mmHg)				
Grupo N	106 \pm 16	124 \pm 14	138 \pm 20	115 \pm 19
Grupo NN	104 \pm 17	127 \pm 22	148 \pm 25	109 \pm 18

Datos en $\bar{X} \pm DE$. Grupo N = si nitroprusiato. Grupo NN = no nitroprusiato. * $p < 0.01$.

FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

TABLA VI

Variación de los parámetros hemodinámicos en relación con la aparición de bradicardia durante la punción del Foramen oval.

PUNCION OVAL	
FC (lat/min)	
Grupo B (n = 10)	* 63 ± 16
Grupo NB (n = 32)	93 ± 18
TAS (mmHg)	
Grupo B	189 ± 31
Grupo NB	183 ± 31
TAD (mmHg)	
Grupo B	101 ± 09
Grupo NB	96 ± 20
TAM (mmHg)	
Grupo B	130 ± 14
Grupo NB	125 ± 22

Datos en $\bar{X} \pm DE$. Grupo B = si bradicardia. Grupo NB = no bradicardia. * $p < 0.001$.

FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

TABLA VII

Variación de los parámetros hemodinámicos en relación con el enlentecimiento de la frecuencia cardíaca en la punción del foramen oval.

PUNCIÓN OVAL	
FC (lat/min)	
Grupo E (n = 9)	79 ± 15
Grupo NE (n = 33)	89 ± 22
TAS (mmHg)	
Grupo E	172 ± 36
Grupo NE	188 ± 29
TAD (mmHg)	
Grupo E	90 ± 25
Grupo NE	99 ± 16
TAM (mmHg)	
Grupo E	117 ± 27
Grupo NE	128 ± 17

Datos en $\bar{X} \pm DE$. Grupo E = si enlentecimiento de la FC. Grupo NE = no enlentecimiento de la FC.
 FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.
 TAM = Tensión arterial media.

TABLA VIII

Variación de parámetros hemodinámicos en relación a la aparición de bradicardia al inicio de la compresión del G de Gasser.

	PUNCIÓN OVAL	COMPRESIÓN G GASSER
FC (lat/min)		
Grupo BI (n = 6)	80 ± 30	96 ± 27
Grupo NBI (n = 36)	87 ± 20	102 ± 20
TAS (mmHg)		
Grupo BI	188 ± 49	226 ± 40
Grupo NBI	184 ± 27	208 ± 38
TAD (mmHg)		
Grupo BI	92 ± 20	110 ± 18
Grupo NBI	98 ± 18	113 ± 22
TAM (mmHg)		
Grupo BI	124 ± 28	149 ± 24
Grupo NBI	126 ± 19	145 ± 24

Datos en $\bar{X} \pm DE$. Grupo BI = si bradicardia. Grupo NBI = no bradicardia

FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

TABLA IX

Variación de los parámetros hemodinámicos en relación a la aparición de extrasístoles ventriculares durante la compresión del G de Gasser

	COMPRESIÓN G GASSER
FC (lat/min)	
Grupo EV (n = 6)	106 ± 15
Grupo NEV (n = 36)	101 ± 22
TAS (mmHg)	
Grupo EV	218 ± 26
Grupo NEV	209 ± 40
TAD (mmHg)	
Grupo EV	122 ± 19
Grupo NEV	111 ± 21
TAM (mmHg)	
Grupo EV	154 ± 18
Grupo NEV	144 ± 25

Datos en $\bar{X} \pm DE$. Grupo EV = si extrasístoles ventriculares. Grupo NEV = no extrasístoles ventriculares
 FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.
 TAM = Tensión arterial media.

TABLA X

Comparación de los parámetros hemodinámicos en relación a la reintervención.

	BASAL	PUNCIÓN OVAL	COMPRESIÓN G GASSER	5 MIN POSTCOMPRESIÓN
FC (lat/min)				
Grupo R (n = 11)	76 ± 12	78 ± 19	89 ± 19	* 82 ± 11
Grupo NR (n = 31)	85 ± 20	89 ± 21	106 ± 20	98 ± 14
TAS (mmHg)				
Grupo R	157 ± 24	183 ± 34	213 ± 31	185 ± 26
Grupo NR	157 ± 31	185 ± 30	209 ± 41	156 ± 27
TAD (mmHg)				
Grupo R	76 ± 15	95 ± 19	109 ± 19	86 ± 19
Grupo NR	79 ± 15	98 ± 18	114 ± 22	87 ± 16
TAM (mmHg)				
Grupo R	103 ± 16	124 ± 22	144 ± 22	112 ± 20
Grupo NR	105 ± 17	127 ± 20	146 ± 25	110 ± 18

Datos en $\bar{X} \pm DE$. Grupo R = pacientes reintervenidos. Grupo NR = no reintervenidos. y * $p < 0.01$.
 FC = Frecuencia cardíaca. TAS = tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.
 TAM = Tensión arterial media.

TABLA XI
Niveles plasmáticos globales
de catecolaminas plasmáticas (n = 45)

	BASAL	PUNCIÓN OVAL	COMPRESIÓN G GASSER	5 MIN POST COMPRESIÓN
Adrenalina	210 ± 155	* 592 ± 679	** 1153 ± 1257	315 ± 338
Noradrenalina	415 ± 183	** 812 ± 383	** 1219 ± 0700	* 645 ± 511
Dopamina	84 ± 199	73 ± 085	67 ± 0068	57 ± 053

Datos en $\bar{X} \pm DE$ (pg/ml). * $p < 0.01$ y ** $p < 0.001$ vs basal.

TABLA XII

Comparación de los niveles plasmáticos de catecolaminas en los pacientes intubados y los no intubados.

	BASAL	PUNCIÓN OVAL	COMPRESIÓN G GASSER	5 MIN POST COMPRESIÓN
ADRENALINA				
Grupo I (n= 10)	197 ± 137	466 ± 415	788 ± 0667	230 ± 203
Grupo NI (n= 21)	217 ± 163	655 ± 781	1336 ± 1448	357 ± 387
NORADRENALINA				
Grupo I	387 ± 243	713 ± 342	1025 ± 0670	666 ± 817
Grupo NI	439 ± 152	862 ± 401	1317 ± 0711	634 ± 287
DOPAMINA				
Grupo I	32 ± 015	32 ± 011	34 ± 0012	34 ± 013
Grupo NI	104 ± 233	94 ± 099	85 ± 0078	68 ± 062

Datos en $\bar{X} \pm DE$ (pg/ml). Grupo I= intubados y grupo NI= no intubados.

TABLA XIII

Niveles plasmáticos de catecolaminas y administración de nitroprusiato previo a la compresión del G de Gasser

	BASAL	PUNCIÓN OVAL	COMPRESIÓN G GASSER	5 MIN POSTCOMPRESIÓN
ADRENALINA				
Grupo N (n = 11)	180 ± 124	535 ± 456	1156 ± 0708	308 ± 189
Grupo NN (n = 30)	223 ± 164	616 ± 763	1152 ± 1446	318 ± 389
NORADRENALINA				
Grupo N	394 ± 246	652 ± 367	1108 ± 0761	783 ± 872
Grupo NN	434 ± 157	881 ± 378	1267 ± 0686	586 ± 251
DOPAMINA				
Grupo N	39 ± 026	45 ± 027	40 ± 0021	041 ± 021
Grupo NN	98 ± 228	85 ± 100	80 ± 0078	063 ± 062

Datos en $\bar{X} \pm DE$ (pg/ml). Grupo N = si nitroprusiato y Grupo NN = no nitroprusiato.

TABLA XIV

Comparación de los niveles plasmáticos de catecolaminas en relación con la aparición de bradicardia durante la punción del Foramen oval.

	BASAL	PUNCIÓN OVAL	COMPRESIÓN G GASSER	5 MIN POST COMPRESIÓN
ADRENALINA				
Grupo B (n= 8)	171 ± 158	862 ± 818	1518 ± 1568	322 ± 187
Grupo NB (n= 23)	224 ± 152	510 ± 628	1021 ± 1137	312 ± 382
NORADRENALINA				
Grupo B	413 ± 227	821 ± 320	1255 ± 0623	788 ± 881
Grupo NB	425 ± 172	810 ± 407	1206 ± 0739	593 ± 303
DOPAMINA				
Grupo B	37 ± 021	30 ± 018	36 ± 0018	34 ± 018
Grupo NB	96 ± 223	86 ± 094	77 ± 0075	65 ± 060

Datos en $\bar{X} \pm DE$ (pg/ml). Grupo B= si bradicardia y Grupo NB= no bradicardia.

TABLA XV

Comparación de los niveles plasmáticos de catecolaminas en relación al enlentecimiento de la frecuencia cardíaca inducida por la punción del foramen oval.

	PUNCIÓN OVAL
ADRENALINA	
Grupo E (n = 8)	648 ± 966
Grupo NE (n = 22)	571 ± 569
NORADRENALINA	
Grupo E	940 ± 548
Grupo NE	766 ± 307
DOPAMINA	
Grupo E	103 ± 113
Grupo NE	61 ± 072

Datos en $\bar{X} \pm DE$ (pg/ml).

FC = Frecuencia cardíaca

Grupo E = si enlentecimiento de la FC y Grupo NE = no enlentecimiento de la FC.

TABLA XVI

Comparación de los niveles plasmáticos de catecolaminas y la aparición de bradicardia al inicio de la compresión del G de Gasser.

	PUNCIÓN OVAL	COMPRESIÓN G GASSER
ADRENALINA		
Grupo BI (n = 6)	827 ± 871	2265 ± 2564
Grupo NBI (n = 36)	545 ± 645	931 ± 0711
NORADRENALINA		
Grupo BI	872 ± 267	1228 ± 0539
Grupo NBI	800 ± 406	1218 ± 0737
DOPAMINA		
Grupo BI	78 ± 100	65 ± 0054
Grupo NBI	72 ± 084	68 ± 0072

Datos en $\bar{X} \pm DE$ (pg/ml). Grupo BI = si bradicardia y Grupo NBI = no bradicardia.

TABLA XVII

Comparación de los niveles plasmáticos de catecolaminas y la aparición de extrasístoles ventriculares en la compresión del G de Gasser.

	COMPRESIÓN G GASSER
ADRENALINA	
Grupo EV (n = 6)	577 ± 0267
Grupo NEV (n = 36)	1217 ± 1309
NORADRENALINA	
Grupo EV	1476 ± 0507
Grupo NEV	1191 ± 0720
DOPAMINA	
Grupo EV	53 ± 0018
Grupo NEV	69 ± 0071

Datos en $\bar{X} \pm DE$ (pg/ml).

Grupo EV = si extrasístoles ventriculares y Grupo NEV = no extrasístoles ventriculares.

TABLA XVIII

Comparación de los niveles plasmáticos de catecolaminas en relación a la reintervención.

	BASAL	PUNCIÓN OVAL	COMPRESIÓN G GASSER	5 MIN POST COMPRESIÓN
ADRENALINA				
Grupo R (n = 11)	233 ± 142	498 ± 690	1140 ± 1429	332 ± 504
Grupo NR (n = 31)	199 ± 161	646 ± 685	1161 ± 1188	305 ± 207
NORADRENALINA				
Grupo R	339 ± 193	679 ± 302	1100 ± 501	491 ± 263
Grupo NR	468 ± 166	889 ± 411	1289 ± 797	734 ± 600
DOPAMINA				
Grupo R	047 ± 31	061 ± 77	0049 ± 26	051 ± 42
Grupo NR	099 ± 240	079 ± 91	0079 ± 83	060 ± 60

Datos en $\bar{X} \pm DE$ (pg/ml). Grupo R = pacientes reintervenidos y Grupo NR = no reintervenidos.

TABLA XIX
**Datos gasométricos con respiración espontánea
y ventilación controlada en la
microcompresión percutánea del G de Gasser.**

	BASAL	PUNCIÓN OVAL	5 MIN POSTCOMPRESIÓN
pH			
Grupo I (n = 8)	7.38 ± 0.06	7.33 ± 0.01 *	07.31 ± 0.02 *
Grupo II (n = 11)	7.39 ± 0.01	7.46 ± 0.04	07.45 ± 0.03
pCO ₂			
Grupo I	42.5 ± 7.90	47.2 ± 7.02 *	050.4 ± 4.90 *
Grupo II	37.5 ± 2.60	31.3 ± 4.30	030.7 ± 5.20
pO ₂			
Grupo I	66.2 ± 11.3	58.2 ± 24.7 *	107.7 ± 14.50
Grupo II	79.0 ± 27.03	129.0 ± 37.2	188.4 ± 80.1
CO ₃ H			
Grupo I	25.8 ± 3	25.3 ± 3.6	026.3 ± 2.8 *
Grupo II	23.1 ± 2.06	22.7 ± 1.7	021.7 ± 2.4
Set O ₂			
Grupo I	91.2 ± 5.3	75.9 ± 22.5 *	094.3 ± 7.3
Grupo II	95.0 ± 3.1	98.6 ± 1.1	099.6 ± 0.3

Datos en $\bar{X} \pm DE$. Grupo I = respiración espontánea. Grupo II = respiración controlada. * p < 0.01.

FIGURAS



FIGURA 1: Secuencia de imágenes de la fase de hinchado del balón de Fogarty en el cavum de Meckel. El balón, hinchado con contraste positivo, ha adoptado la disposición típica piriforme con una clara protusión hacia la cisterna de la fosa posterior a través del porus trigemini que se encuentra enmarcado por las dos flechas. La posición adecuada del balón está además refrendada por las referencias anatómicas vecinas de la silla turca, el clivus y el peñasco.

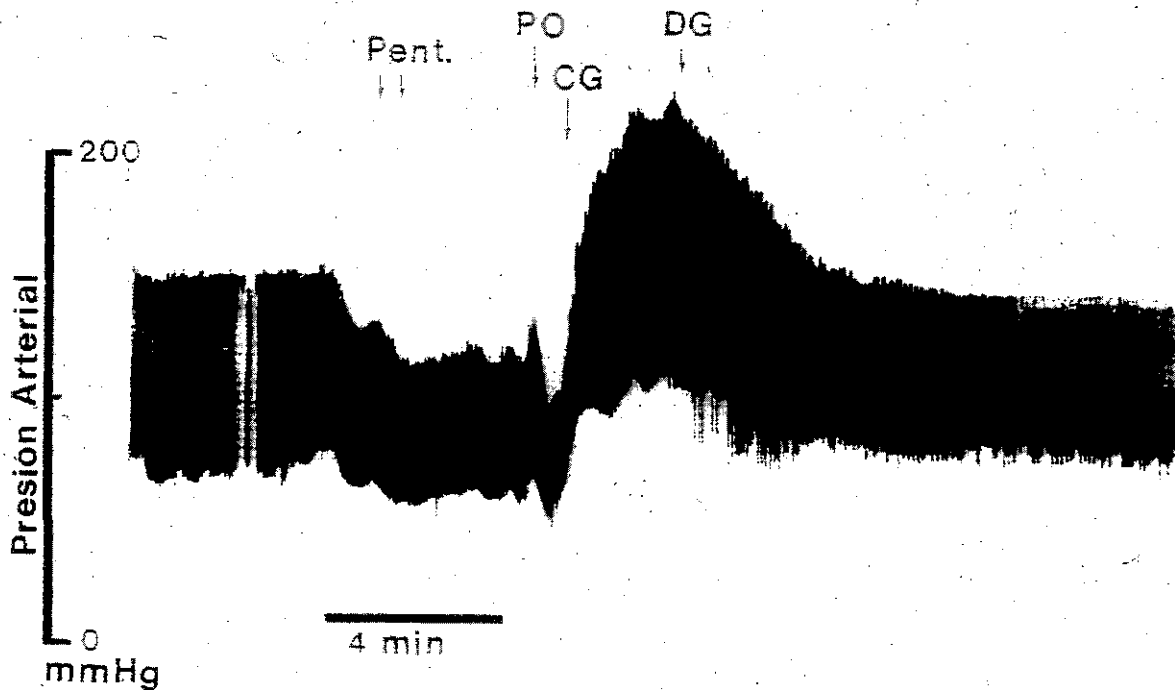


FIGURA 2: Registro de presión arterial en el que se aprecia una discreta caída tensional tras la inducción anestésica con Pentotal. Posteriormente, la punción del foramen oval produce una breve elevación de la presión que apenas se recupera para elevarse nuevamente de forma brusca al comprimir el ganglio hasta valores que duplican el basal. Al deshinchar el globo se normaliza la cifra tensional a lo largo de unos minutos. (Pent: Inducción anestésica con Pentotal. PO: Punción del foramen oval. CG: Compresión del ganglio. DG: Descompresión al desinflar el balón).

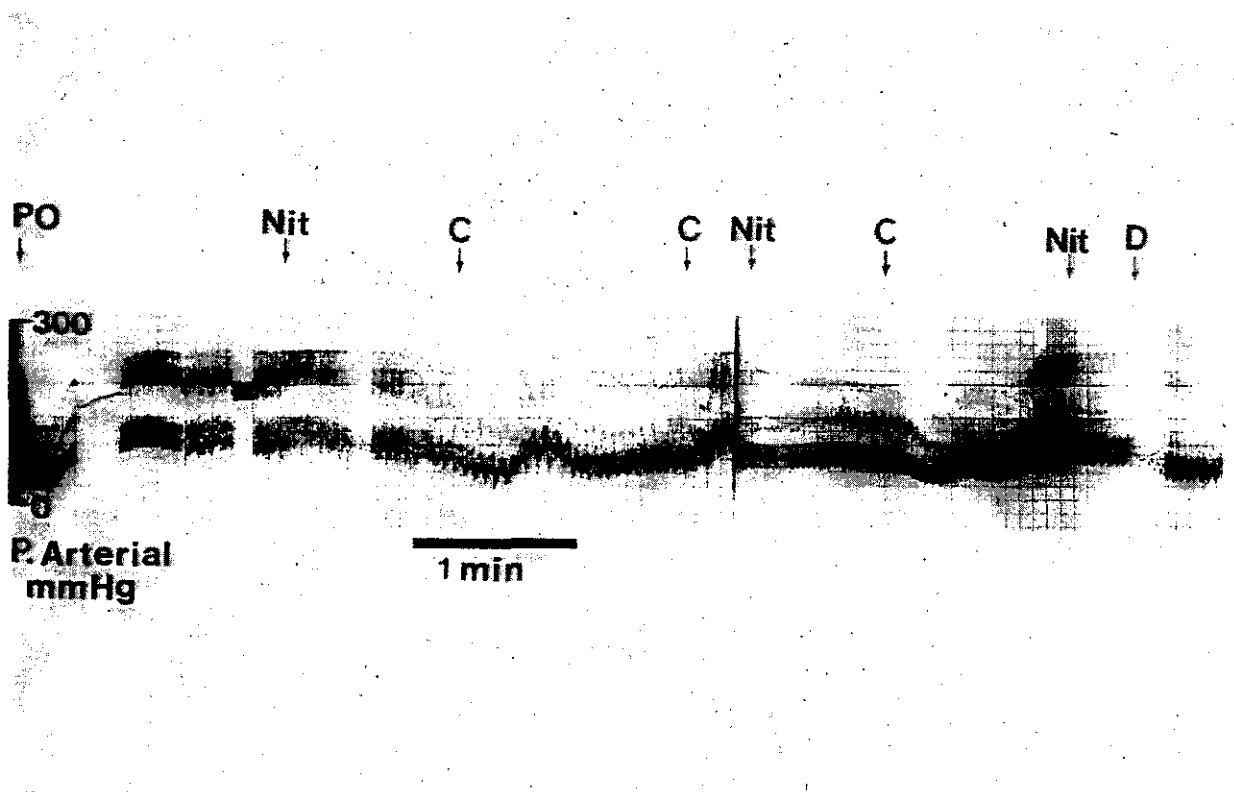


FIGURA 3: Registro de presión arterial en el que no se produce respuesta a la administración de nitroprusiato intravenoso en bolo a pesar de repetidos intentos. La compresión del ganglio en este caso induce sistemáticamente fuertes elevaciones de la presión arterial que no se controlan con Nitroprusiato. (PO: Punción del foramen oval. Nit: Administración de Nitroprusiato Intravenoso. C: Compresión del ganglio de Gasser. D: Descompresión del ganglio al desinflar el balón).

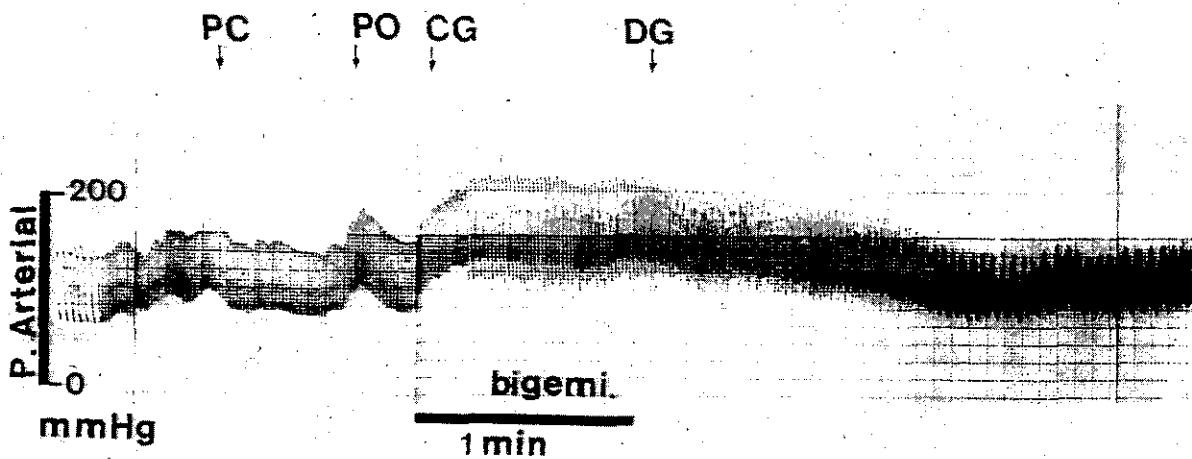
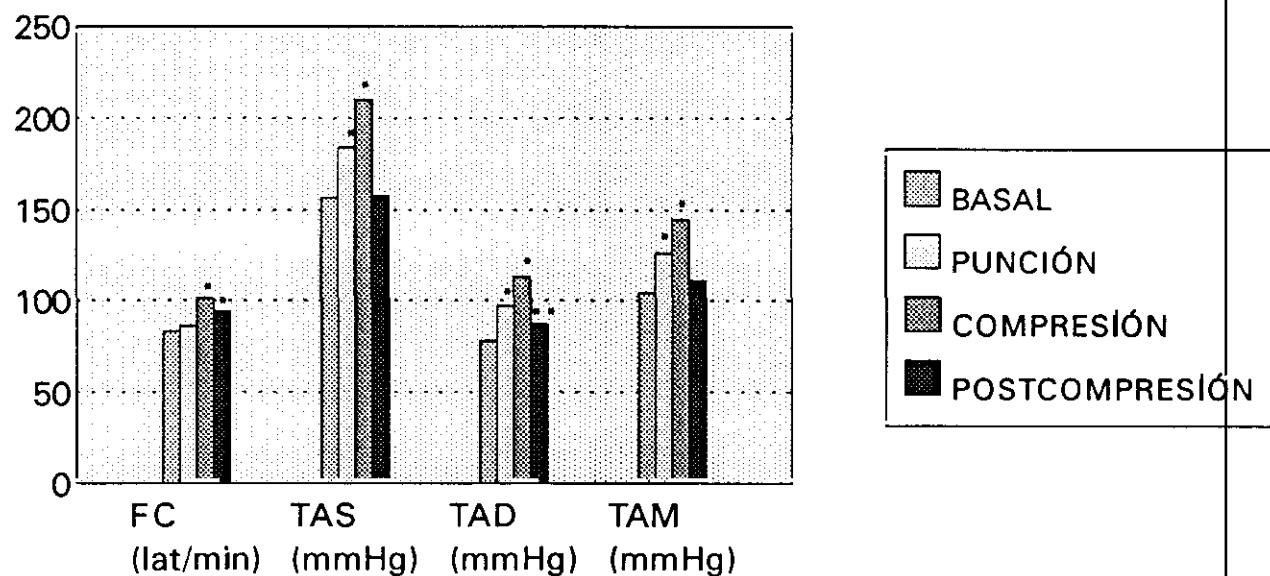


FIGURA 4: Registro de presión arterial en un paciente que presentó elevación tensional durante la punción del foramen oval y la compresión del ganglio. En la fase de compresión se aprecian asimismo trastornos del ritmo cardíaco consistentes en bigeminismo. Tras la descompresión del ganglio se produce la normalización de la presión arterial en unos pocos minutos. (PC: Punción cutánea con el trócar. PO: Punción del foramen oval. CG: Compresión del ganglio de Gasser con el balón hinchado. DG: Descompresión del ganglio al desinflar el balón. Bigemini: Ritmo cardíaco bigeminal).

FIGURA 5

RESULTADOS HEMODINÁMICOS GLOBALES (n = 45)



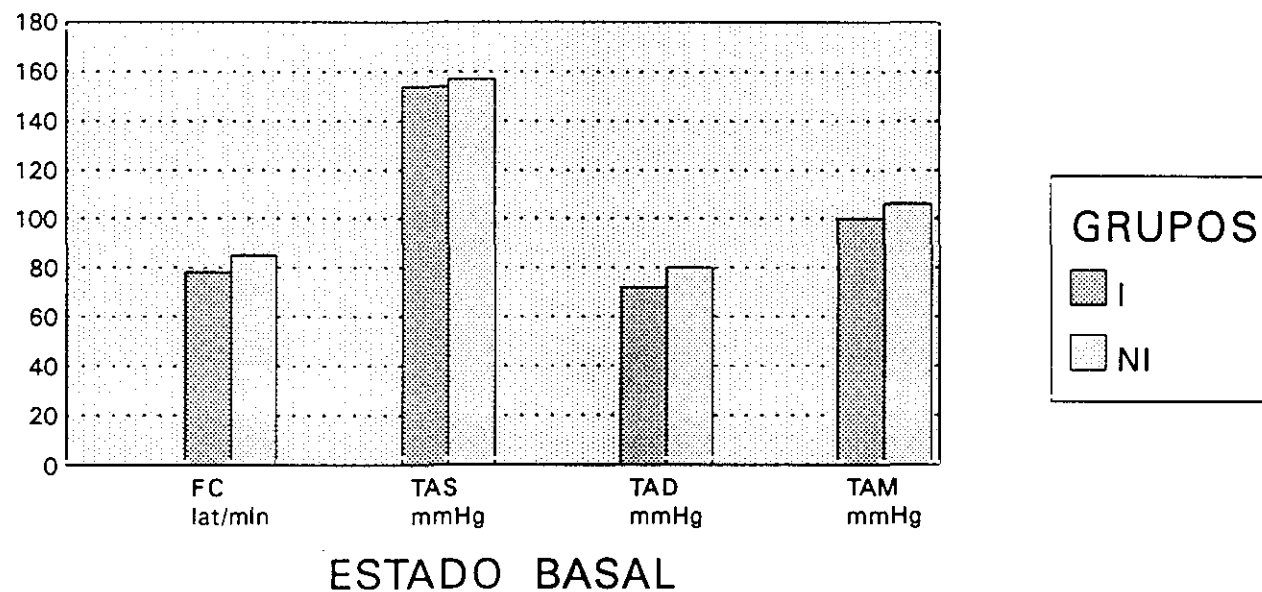
* $p < 0.001$, ** $p < 0.01$ vs basal.

FC = Frecuencia cardiaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media

FIGURA 6 A

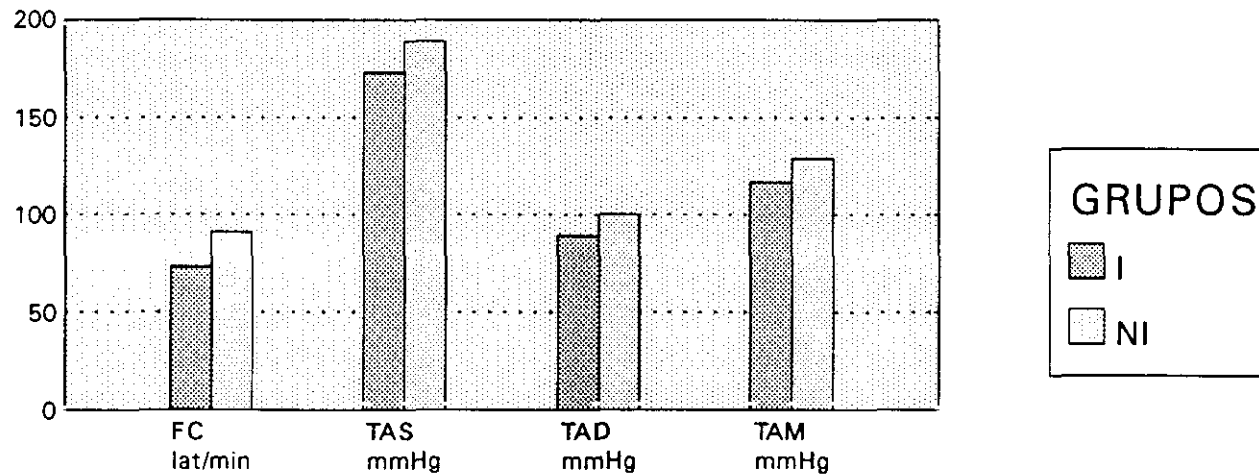
COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN LOS PACIENTES INTUBADOS Y NO INTUBADOS



Grupo I = intubados. Grupo NI = no intubados

FIGURA 6 B

COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN LOS PACIENTES INTUBADOS Y NO INTUBADOS



PUNCIÓN FORAMEN OVAL

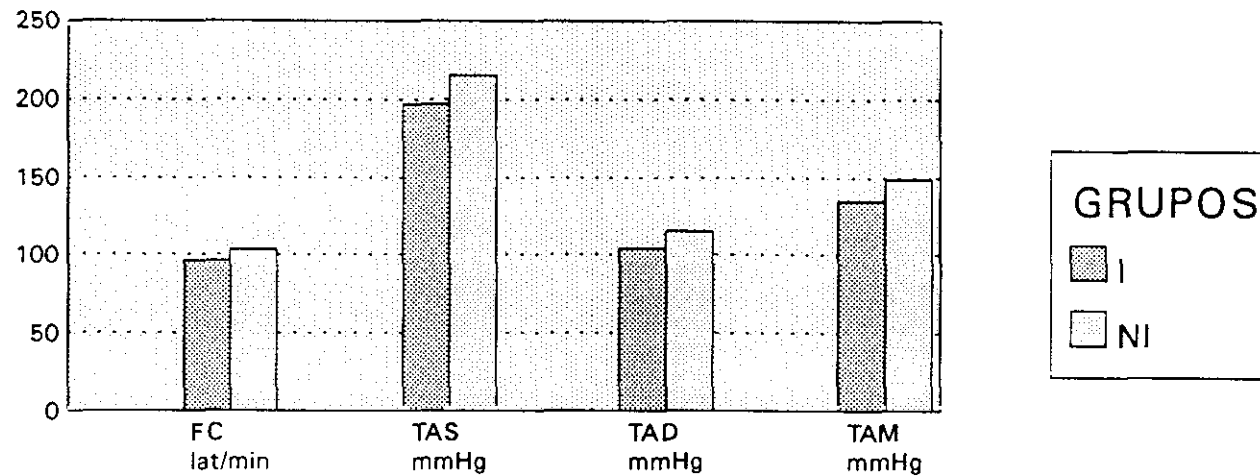
Grupo I = intubados. Grupo NI = no intubados

FC = Frecuencia cardiaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

FIGURA 6 C

COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN LOS PACIENTES INTUBADOS Y NO INTUBADOS



COMPRESIÓN G GASSER

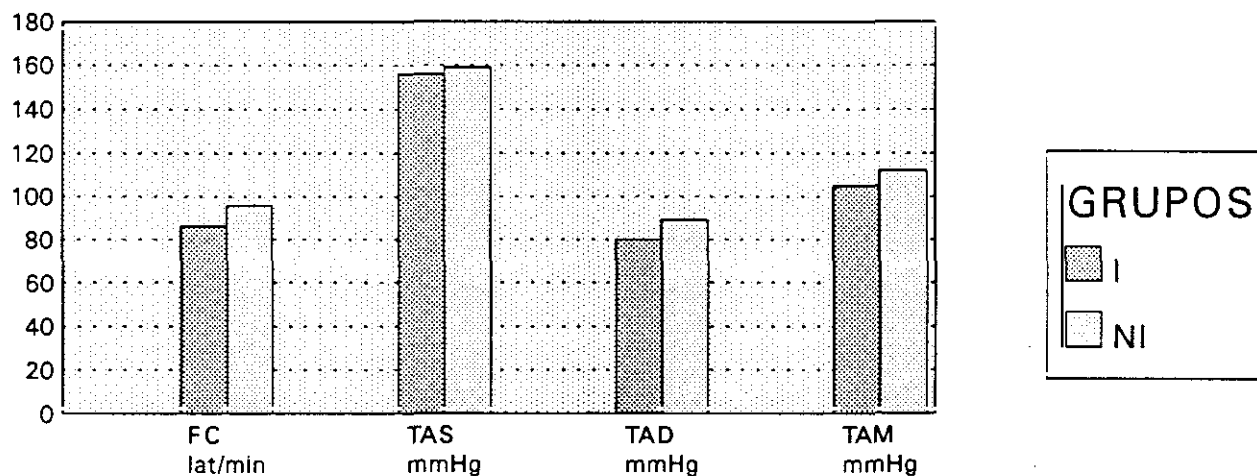
Grupo I = intubados. Grupo NI = no intubados

FC = Frecuencia cardiaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

FIGURA 6 D

COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN LOS PACIENTES INTUBADOS Y NO INTUBADOS



5 MIN POSTCOMPRESIÓN

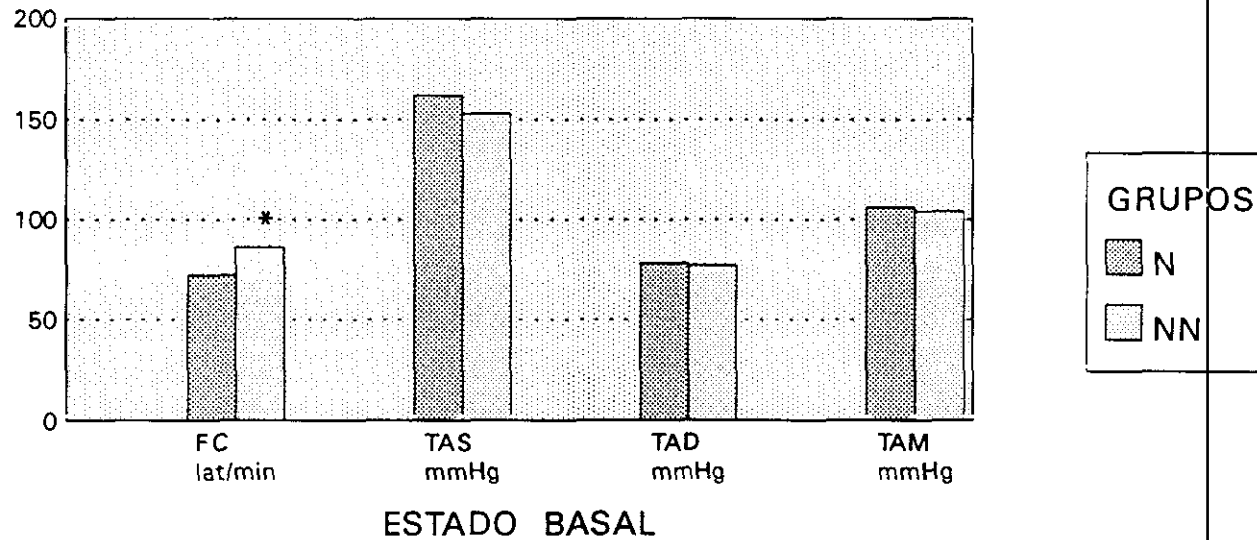
Grupo I = intubados. Grupo NI = no intubados.

FC = Frecuencia cardiaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

FIGURA 7 A

VARIACIÓN HEMODINÁMICA CON Y SIN LA ADMINISTRACIÓN
DE NITROPRUSIATO PREVIO A LA COMPRESIÓN
DEL GANGLIO DE GASSER

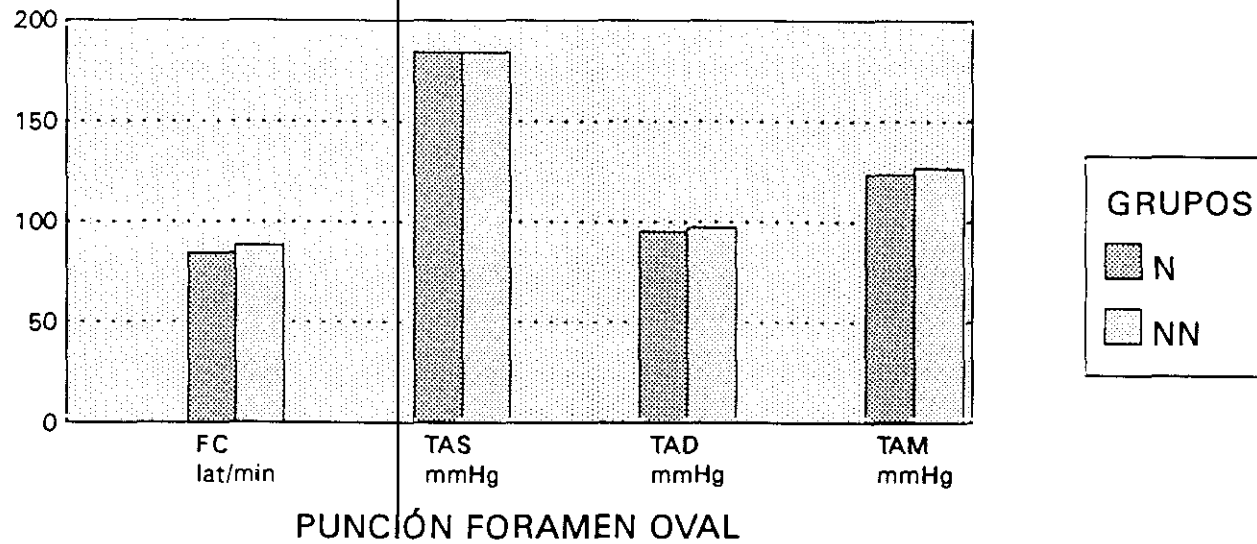


Grupo N = si nitroprusiato. Grupo NN = no nitroprusiato. * $p < 0.01$.

FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.
TAM = Tensión arterial media.

FIGURA 7 B

VARIACIÓN HEMODINÁMICA CON Y SIN LA ADMINISTRACIÓN
DE NITROPRUSIATO PREVIO A LA COMPRESIÓN
DEL GANGLIO DE GASSER



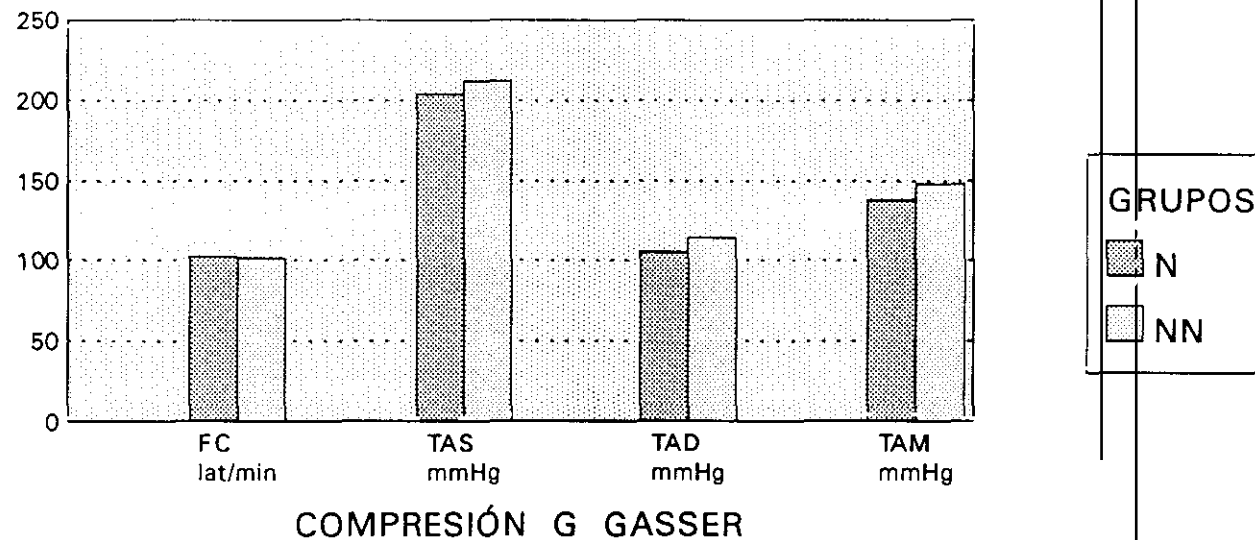
Grupo N = si nitroprusiato. Grupo NN = no nitroprusiato.

FC = Frecuencia cardiaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

FIGURA 7 C

VARIACIÓN HEMODINÁMICA CON Y SIN LA ADMINISTRACIÓN
DE NITROPRUSIATO PREVIO A LA COMPRESIÓN
DEL GANGLIO DE GASSER



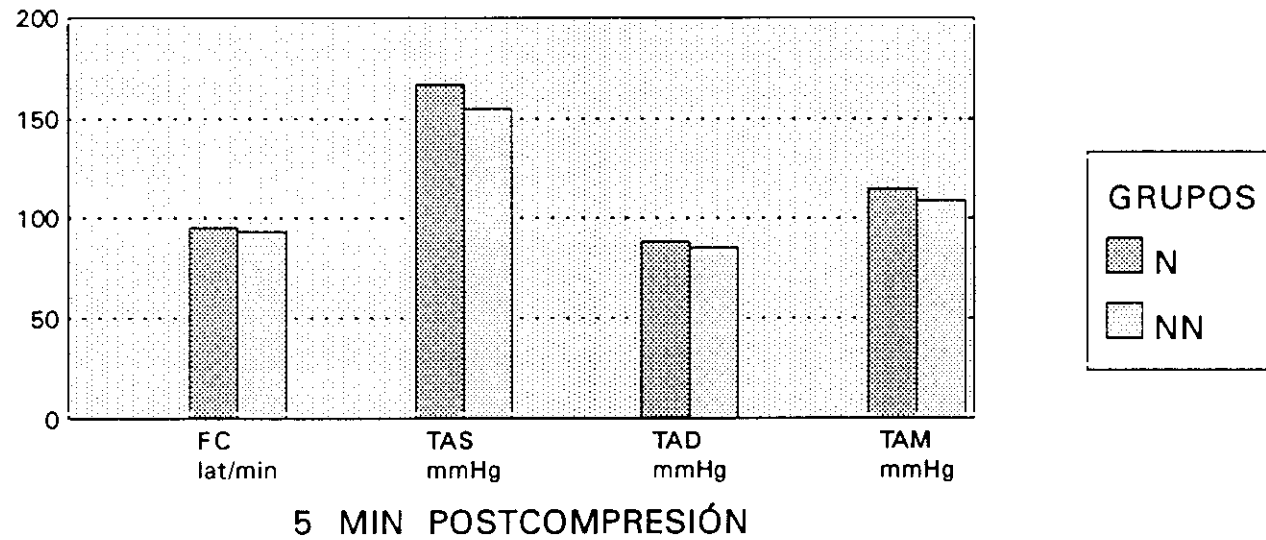
Grupo N = si nitroprusiato. Grupo NN = no nitroprusiato.

FC = Frecuencia cardiaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

FIGURA 7 D

VARIACIÓN HEMODINÁMICA CON Y SIN LA ADMINISTRACIÓN DE NITROPRUSIATO PREVIO A LA COMPRESIÓN DEL GANGLIO DE GASSER



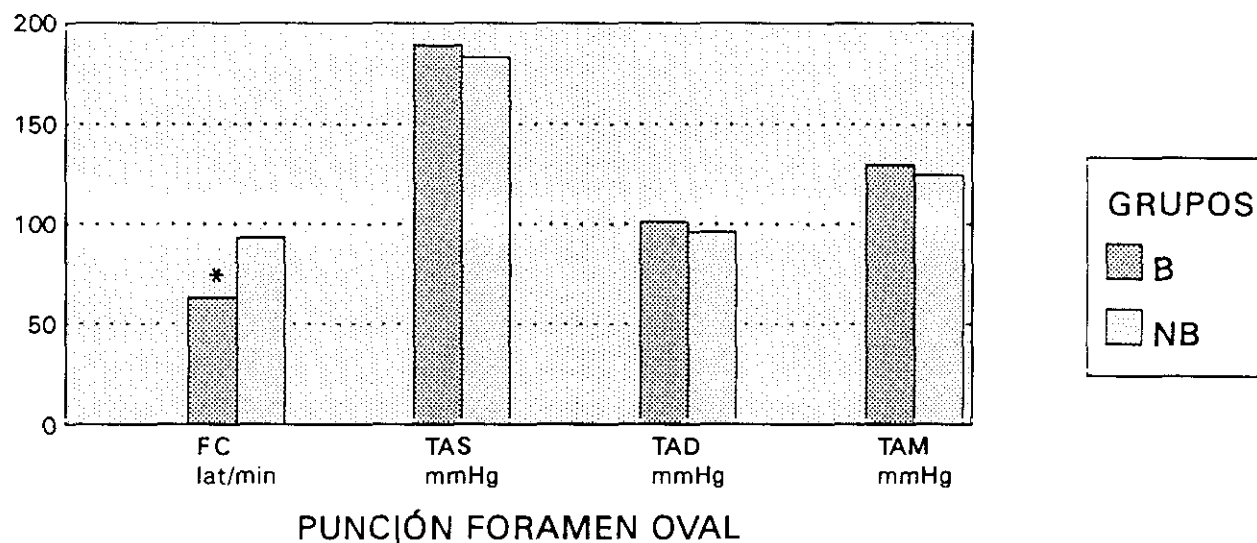
Grupo N = si nitroprusiato. Grupo NN = no nitroprusiato

FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

FIGURA 8

VARIACIÓN HEMODINÁMICA EN RELACIÓN CON LA APARICIÓN
DE BRADICARDIA DURANTE LA PUNCIÓN
DEL FORAMEN OVAL



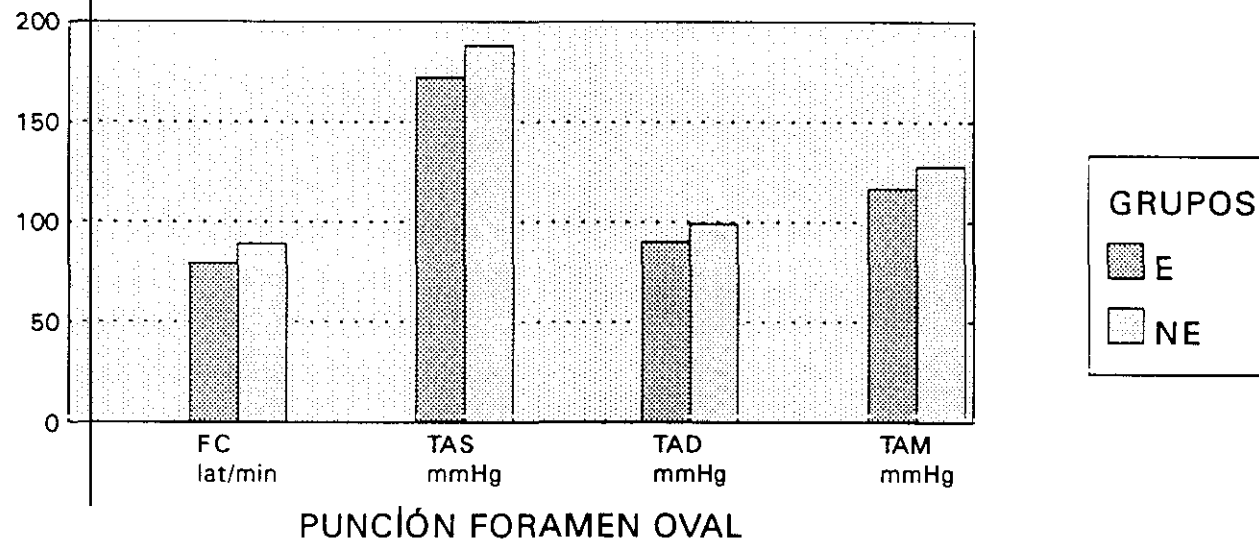
Grupo B = si bradicardia. Grupo NB = no bradicardia. * $p < 0.001$.

FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

FIGURA 9

VARIACIÓN HEMODINÁMICA EN RELACIÓN CON EL ENLENTECIMIENTO DE LA FRECUENCIA CARDIACA DURANTE LA PUNCIÓN DEL FORAMEN OVAL



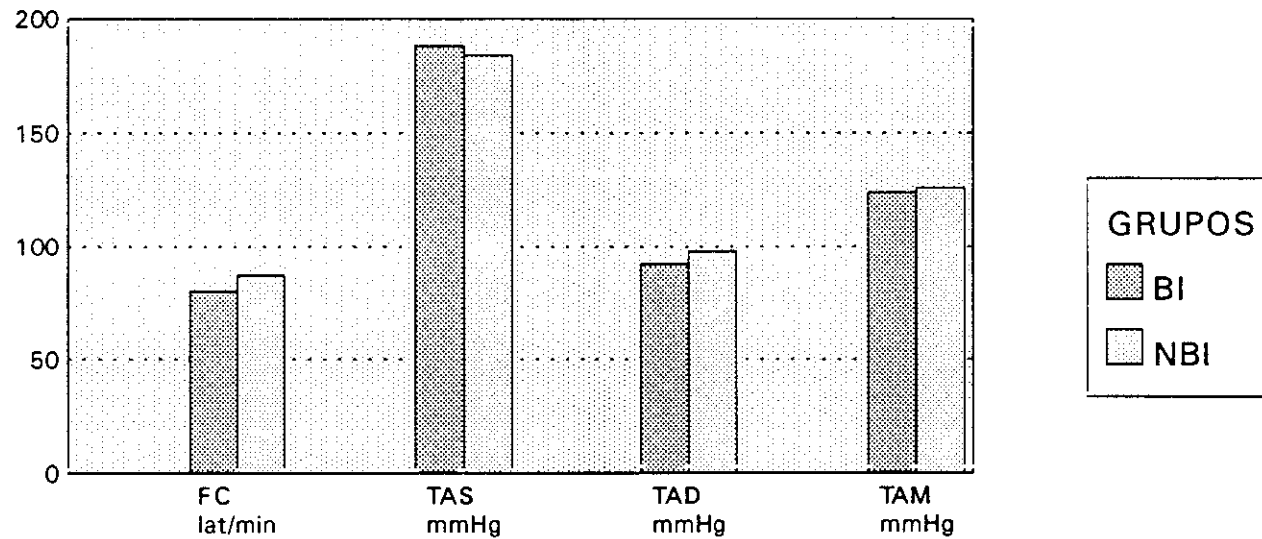
Grupo E = si enlentecimiento. Grupo NE = no enlentecimiento.

FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

FIGURA 10 A

VARIACIÓN DE PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN RELACIÓN CON LA APARICIÓN DE BRADICARDIA AL INICIO DE LA COMPRESIÓN DEL G DE GASSER



PUNCIÓN FORAMEN OVAL

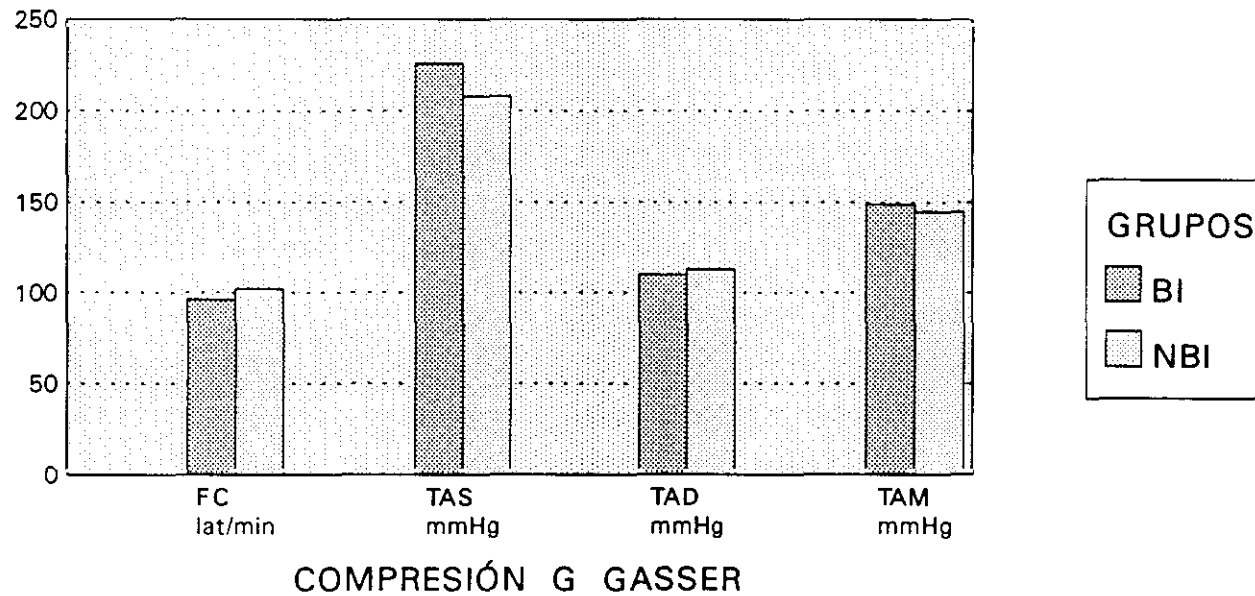
Grupo BI = si bradicardia. Grupo NBI = no bradicardia

FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

FIGURA 10 B

VARIACIÓN DE PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN RELACIÓN CON LA APARICIÓN DE BRADICARDIA AL INICIO DE LA COMPRESIÓN DEL G DE GASSER



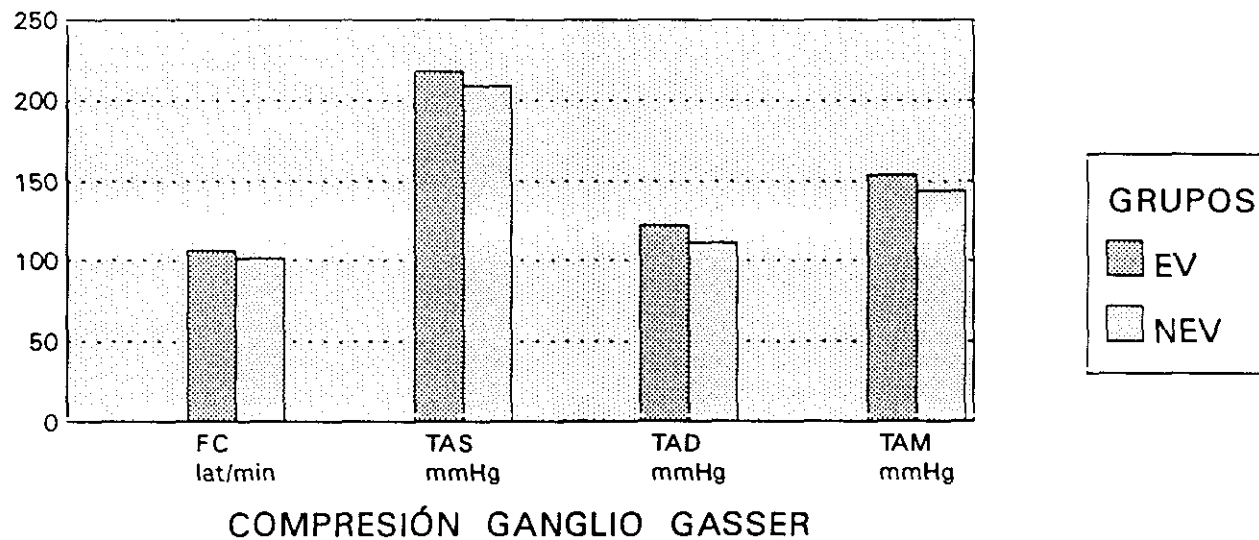
Grupo BI = si bradicardia. Grupo NBI = no bradicardia.

FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

FIGURA 11

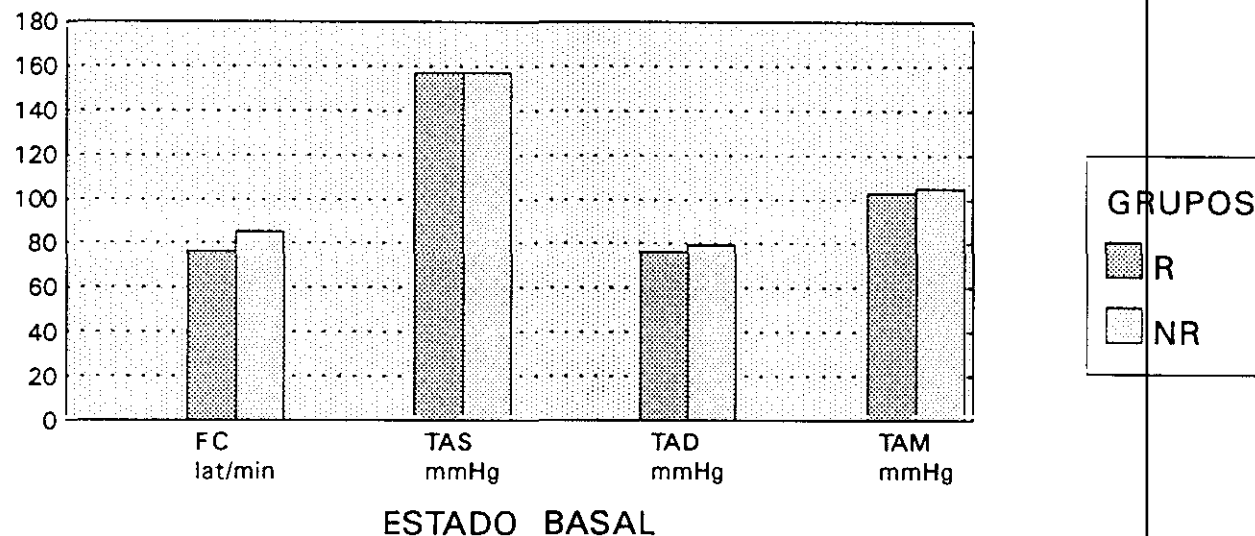
VARIACIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN RELACIÓN
A LA APARICIÓN DE EXTRASÍSTOLES VENTRICULARES
EN LA COMPRESIÓN DEL GANGLIO DE GASSER



Grupo EV = si extrasístoles ventriculares. Grupo NEV = no extrasístoles ventriculares.
FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.
TAM = Tensión arterial media.

FIGURA 12 A

COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN RELACIÓN A LA REINTERVENCIÓN



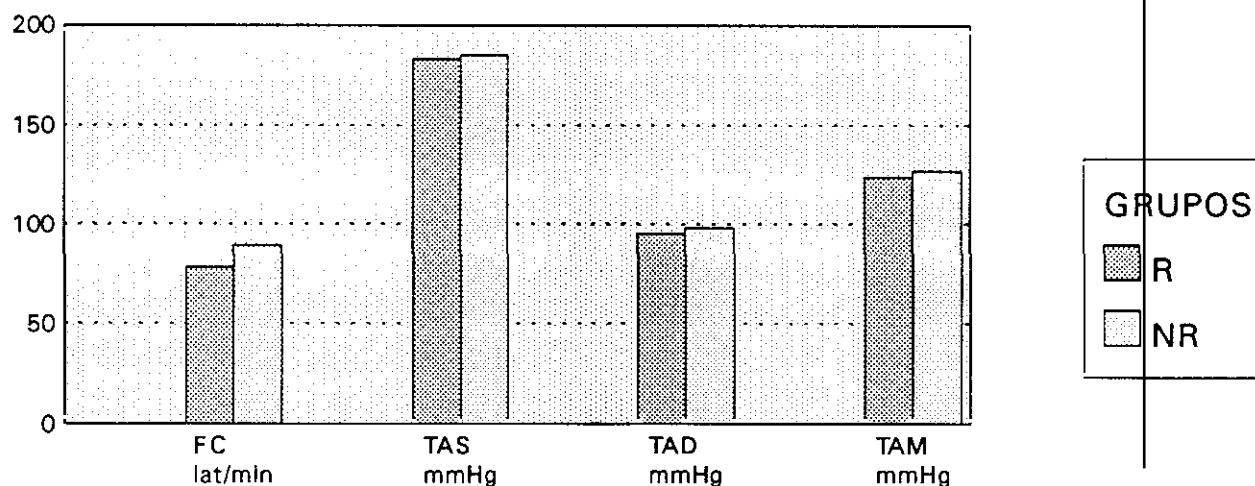
Grupo R = pacientes reintervenidos. Grupo NR = no reintervenidos.

FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

FIGURA 12 B

COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN RELACIÓN A LA REINTERVENCIÓN



PUNCIÓN FORAMEN OVAL

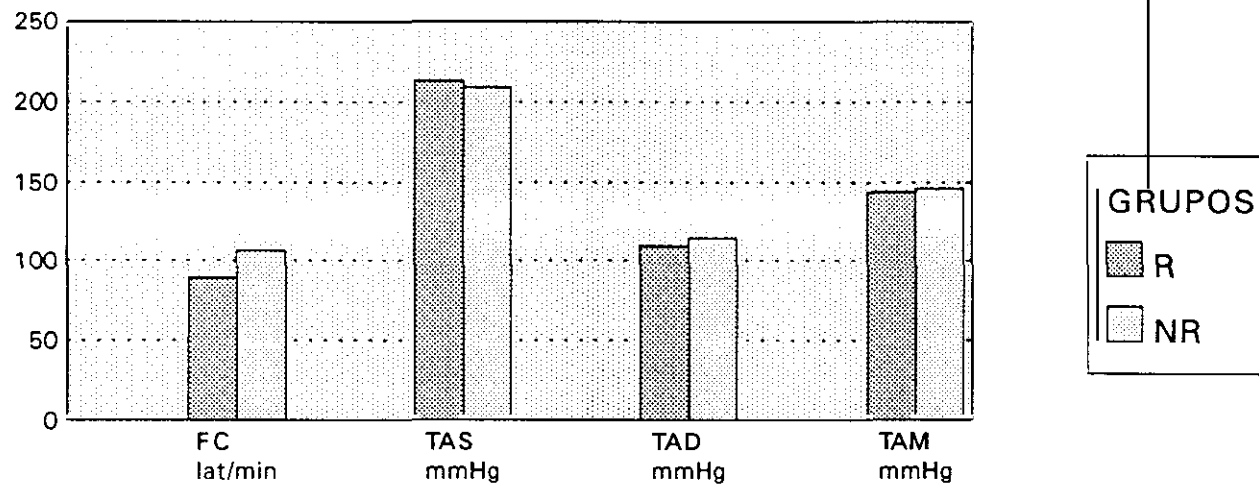
Grupo R = pacientes reintervenidos. Grupo NR = no reintervenidos.

FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

FIGURA 12 C

COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN RELACIÓN A LA REINTERVENCIÓN



COMPRESIÓN GANGLIO GASSER

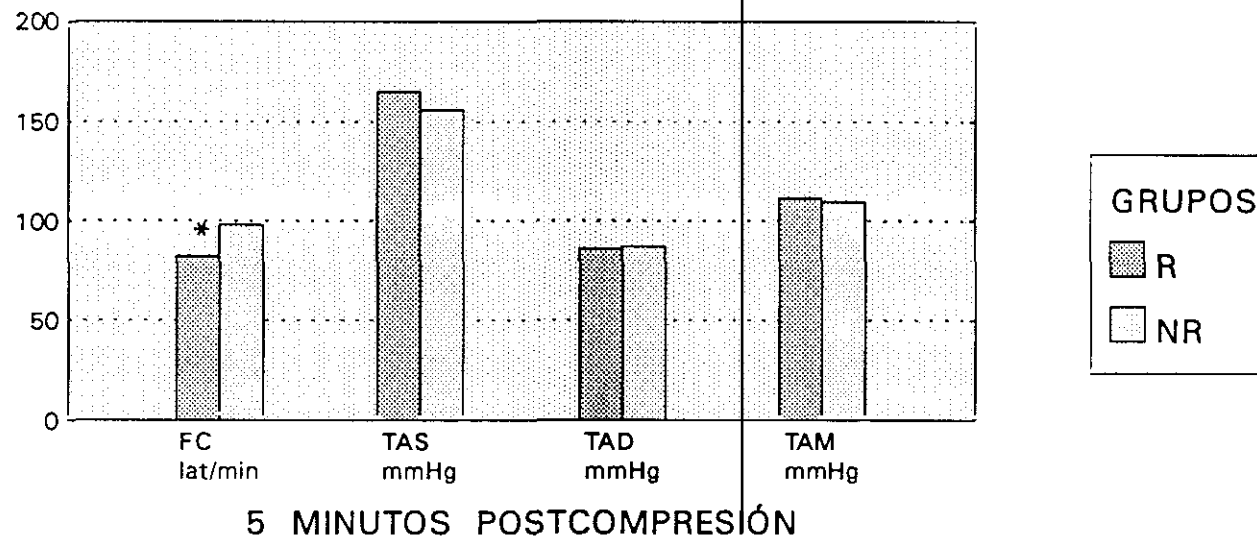
Grupo R = pacientes reintervenidos. Grupo NR = pacientes no reintervenidos.

FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.

TAM = Tensión arterial media.

FIGURA 12 D

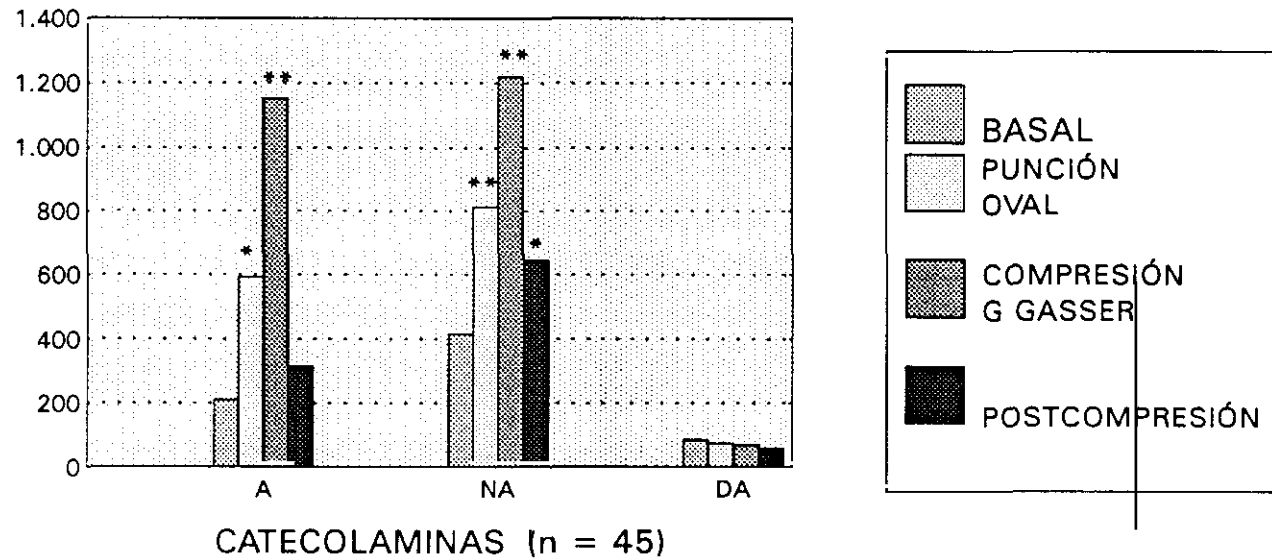
COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS EN RELACIÓN A LA REINTERVENCIÓN



Grupo R = pacientes reintervenidos. Grupo NR = pacientes no reintervenidos. * $p < 0.01$.
 FC = Frecuencia cardíaca. TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica.
 TAM = Tensión arterial media.

FIGURA 13

NIVELES GLOBALES DE CATECOLAMINAS EN PLASMA (pg/ml)
DURANTE LA MICROCOMPRESIÓN PERCUTÁNEA
DEL GANGLIO DE GASSER

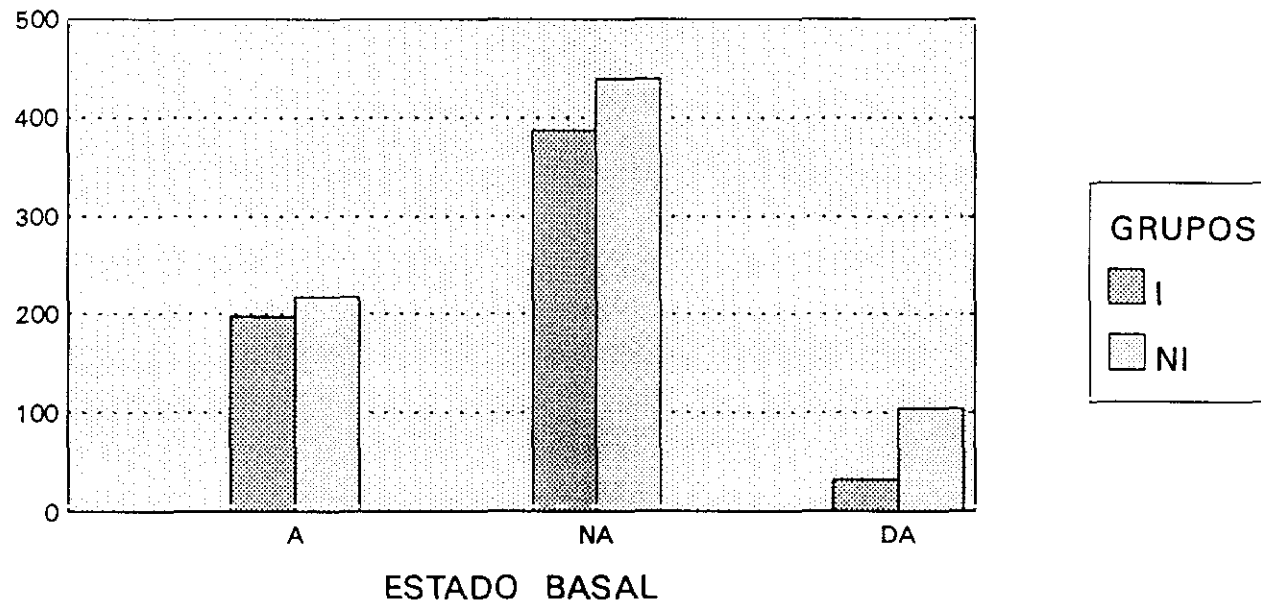


A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.

* $p < 0.01$ y ** $p < 0.001$ vs basal.

FIGURA 14 A

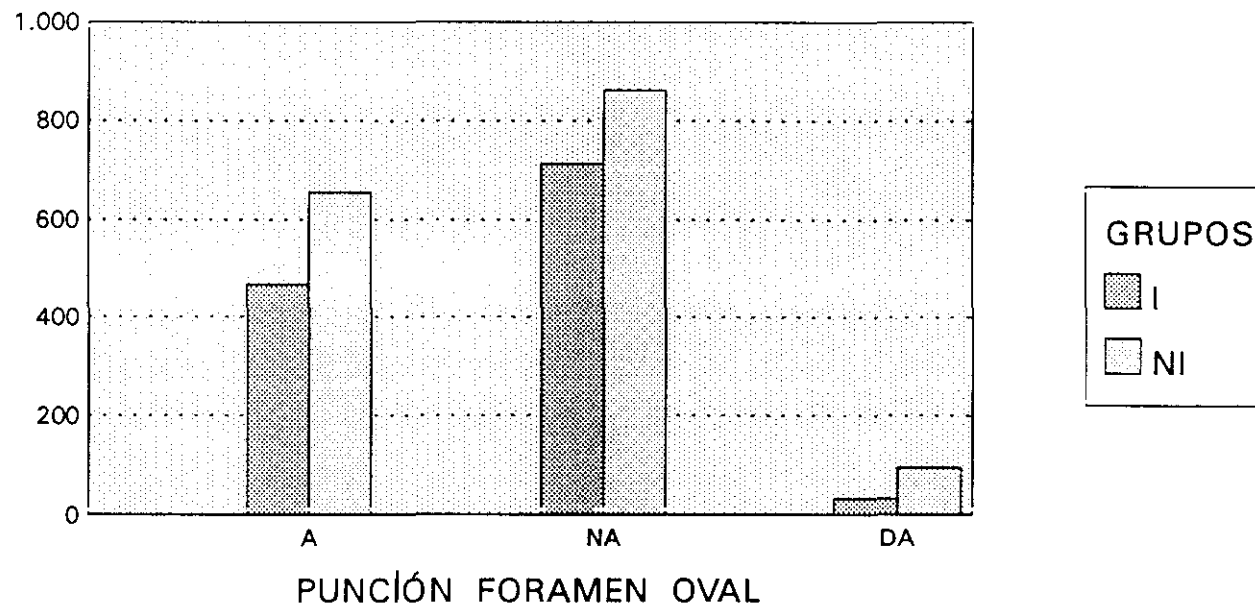
COMPARACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE CATECOLAMINAS (pg/ml)
EN LOS PACIENTES INTUBADOS Y EN LOS NOINTUBADOS



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.
Grupo I = intubados. Grupo NI = no intubados.

FIGURA 14 B

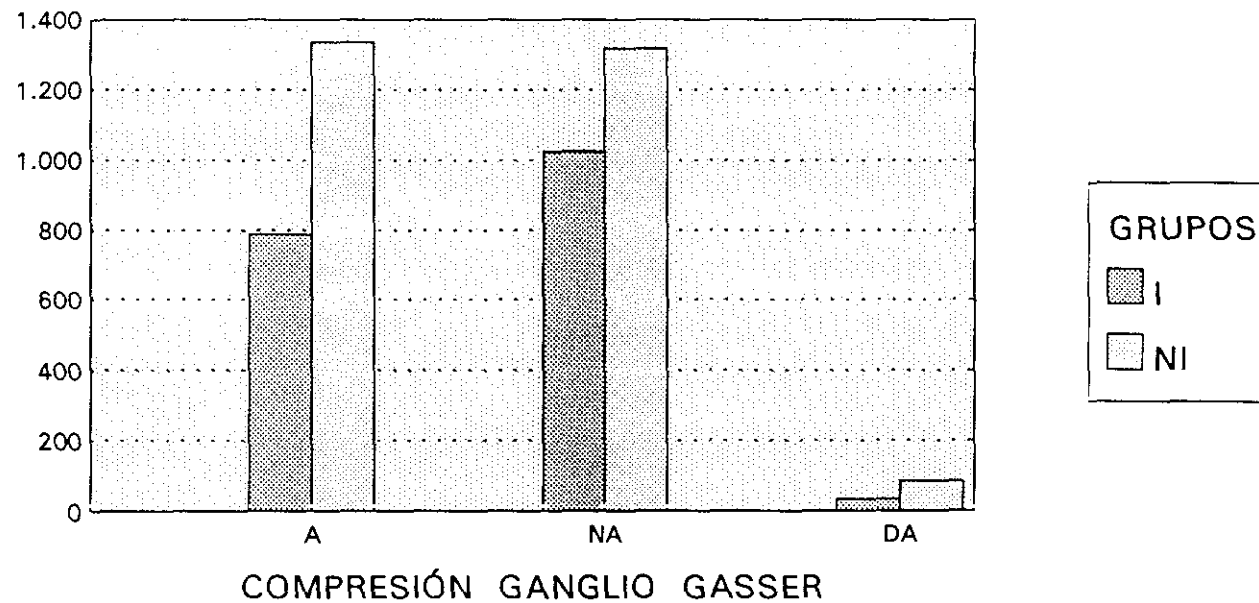
COMPARACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE CATECOLAMINAS (pg/ml)
EN LOS PACIENTES INTUBADOS Y LOS NO INTUBADOS



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.
Grupo I = intubados. Grupo NI = no intubados.

FIGURA 14 C

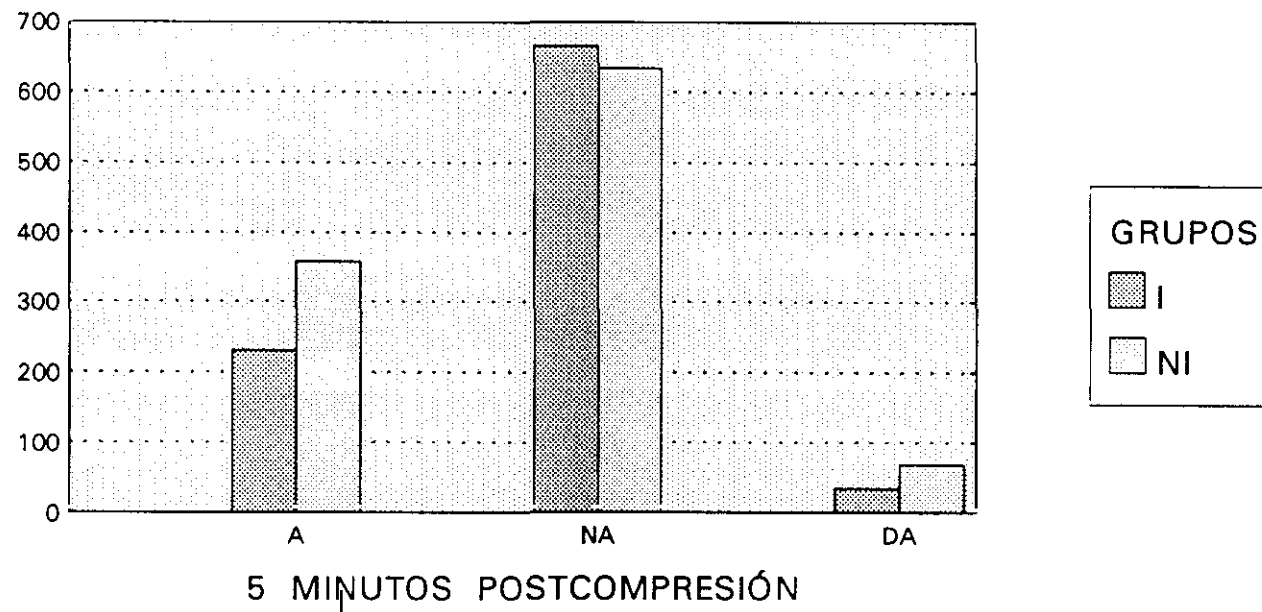
COMPARACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE CATECOLAMINAS (pg/ml)
EN LOS PACIENTES INTUBADOS Y LOS NO INTUBADOS



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.
Grupo I = intubados. Grupo NI = no intubados.

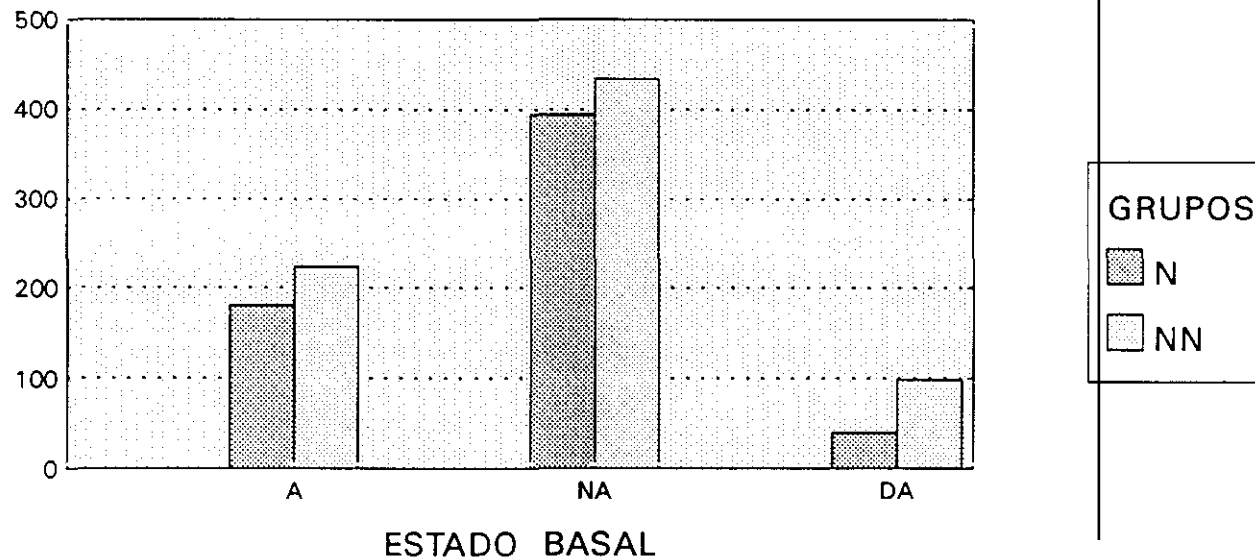
FIGURA 14 D

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE CATECOLAMINAS (pg/ml)
EN LOS PACIENTES INTUBADOS Y LOS NO INTUBADOS



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.
Grupo I = intubados. Grupo NI = no intubados.

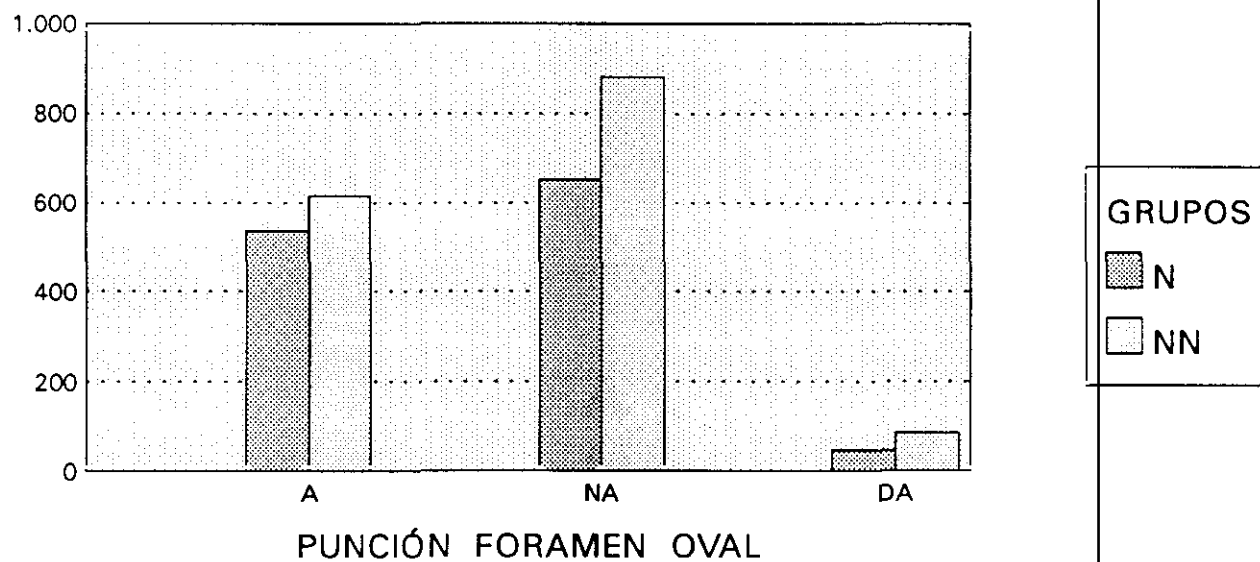
FIGURA 15 A
CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS (pg/ml) Y ADMINISTRACIÓN
DE NITROPRUSIATO PREVIA A LA COMPRESIÓN
DEL GANGLIO DE GASSER



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.
 Grupo N = si nitroprusiato. Grupo NN = no nitroprusiato.

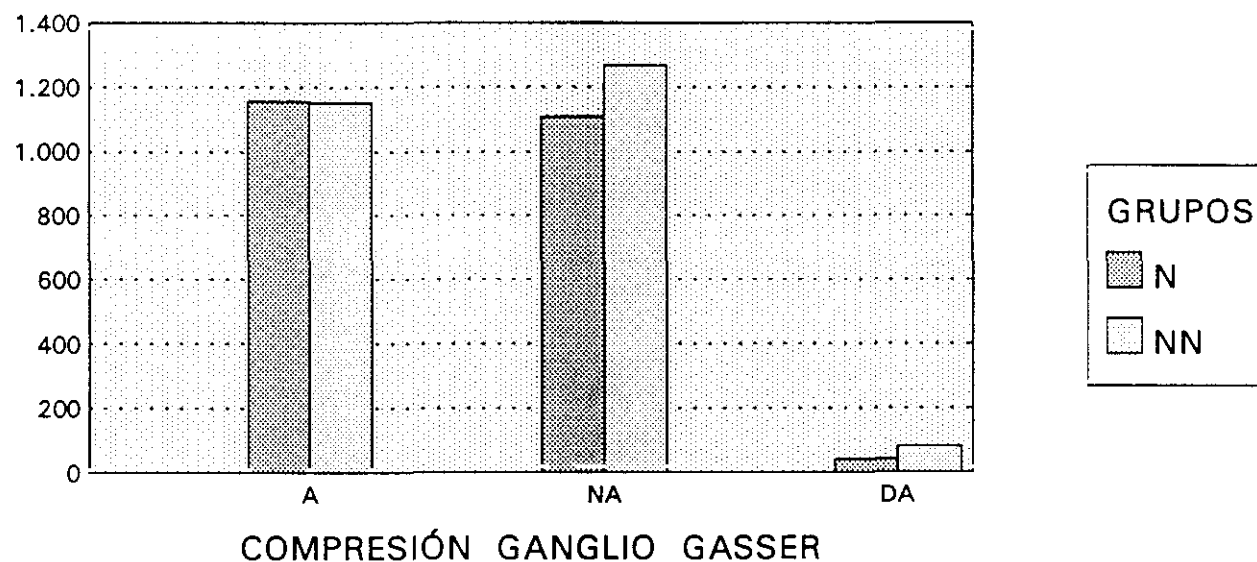
FIGURA 15 B

CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS (pg/ml) Y ADMINISTRACIÓN
DE NITROPRUSIATO PREVIA A LA COMPRESIÓN
DEL GANGLIO DE GASSER



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.
Grupo N = si nitroprusiato. Grupo NN = no nitroprusiato.

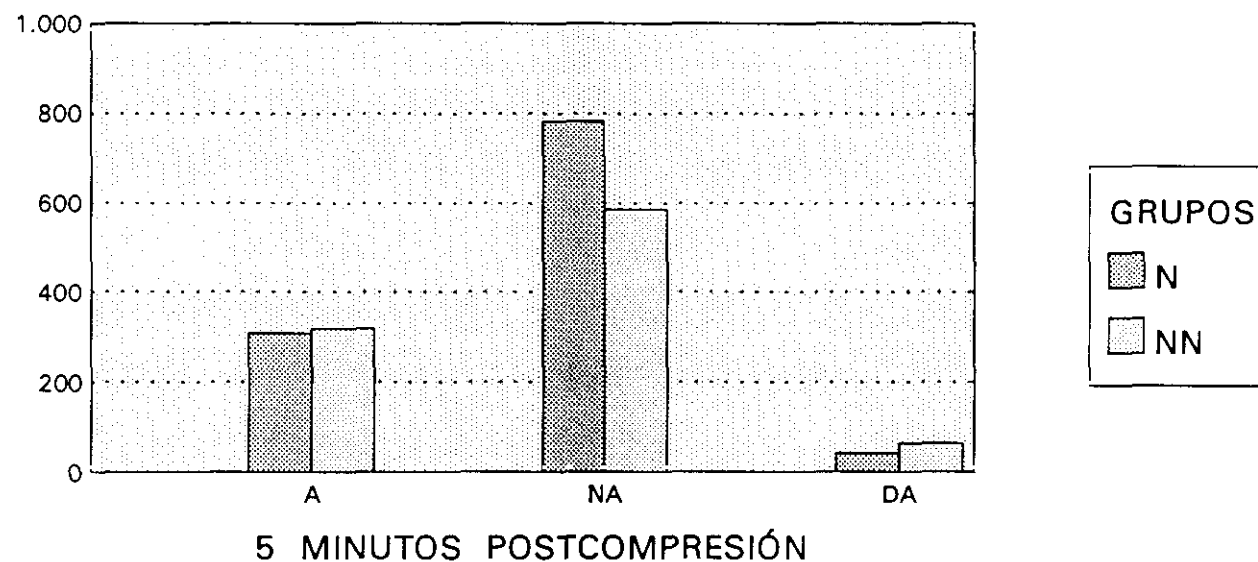
FIGURA 15 C
CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS (pg/ml) Y ADMINISTRACIÓN
DE NITROPRUSIATO PREVIA A LA COMPRESIÓN
DEL GANGLIO DE GASSER



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.
 Grupo N = si nitroprusiato. Grupo NN = no nitroprusiato.

FIGURA 15 D

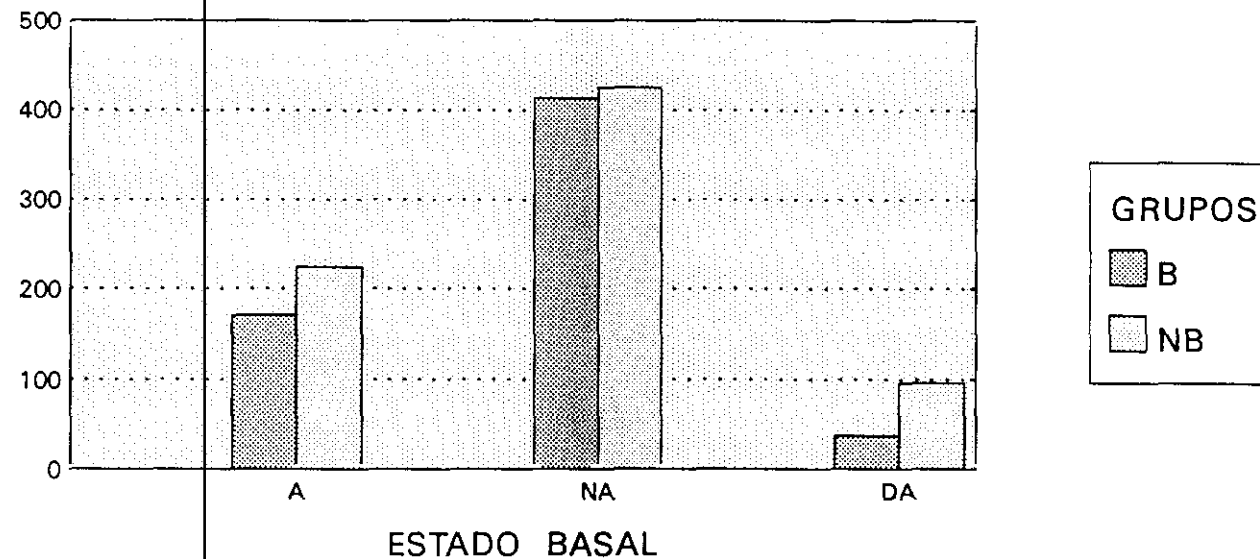
CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS (pg/ml) Y ADMINISTRACIÓN
DE NITROPRUSIATO PREVIA A LA COMPRESIÓN
DEL GANGLIO DE GASSER



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.
Grupo N = si nitroprusiato. Grupo NN = no nitroprusiato.

FIGURA 16 A

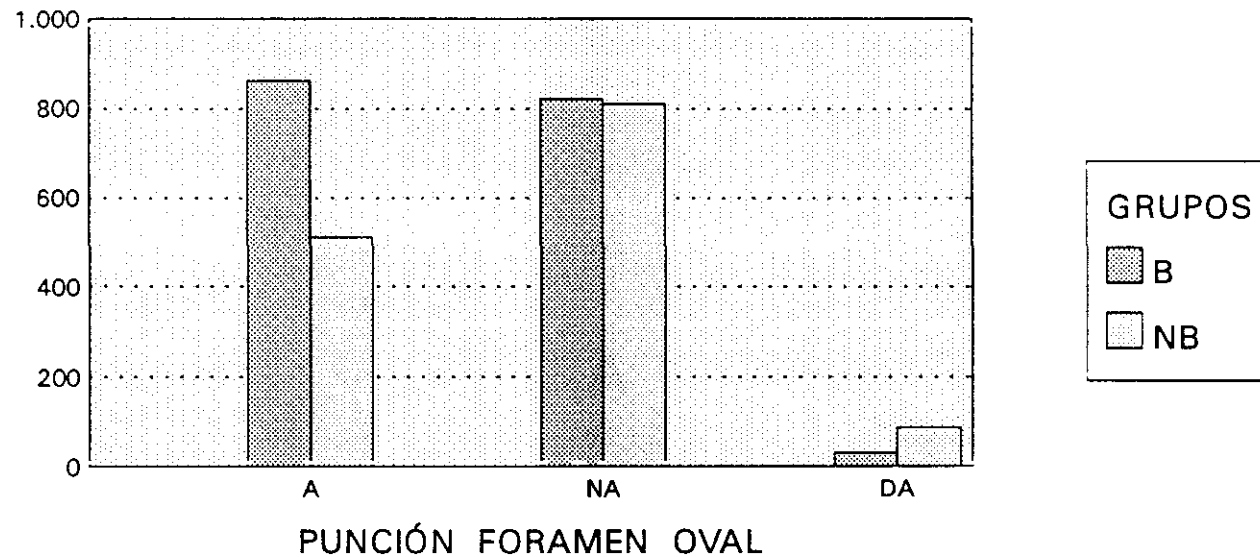
COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE CATECOLAMINAS
PLASMÁTICAS (pg/ml) EN RELACIÓN CON LA APARICIÓN
DE BRADICARDIA DURANTE LA PUNCIÓN DEL FORAMEN OVAL



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.

Grupo B = si bradicardia. Grupo NB = no bradicardia

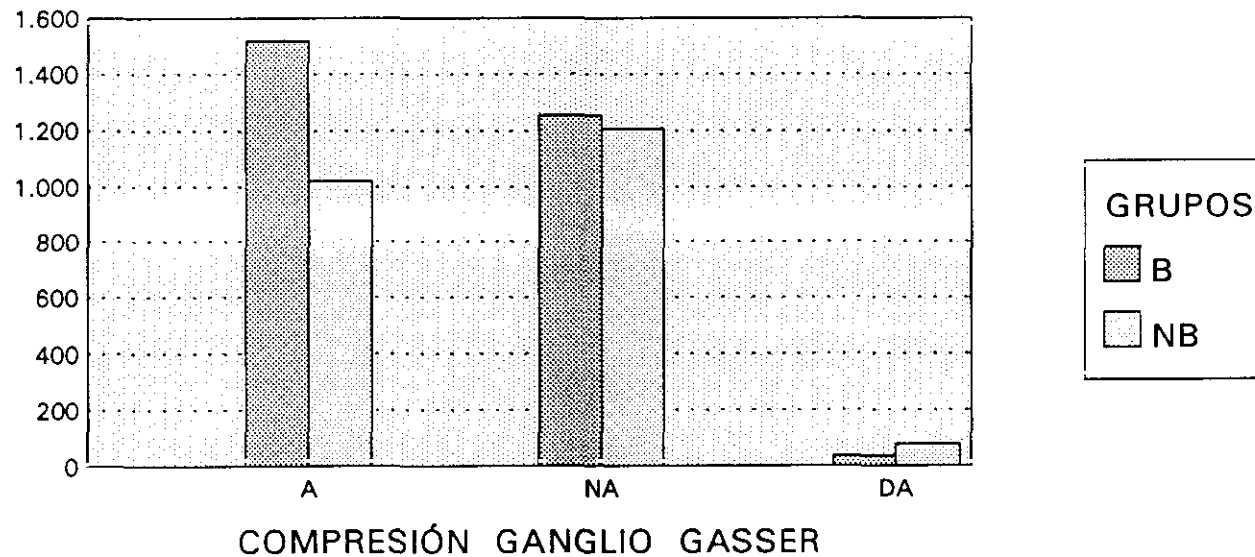
FIGURA 16 B
COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE CATECOLAMINAS
PLASMÁTICAS (pg/ml) EN RELACIÓN CON LA APARICIÓN
DE BRADICARDIA DURANTE LA PUNCIÓN DEL FORAMEN OVAL



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.
 Grupo B = si bradicardia. Grupo NB = no bradicardia

FIGURA 16 C

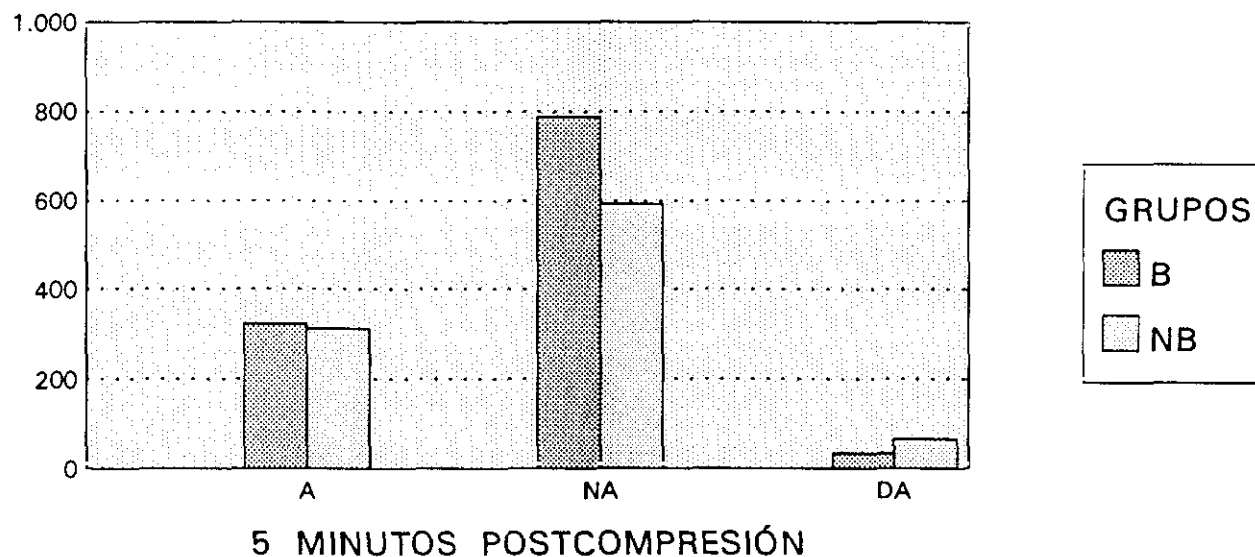
COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE CATECOLAMINAS
PLASMÁTICAS (pg/ml) EN RELACIÓN CON LA APARICIÓN
DE BRADICARDIA DURANTE LA PUNCIÓN DEL FORAMEN OVAL



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.

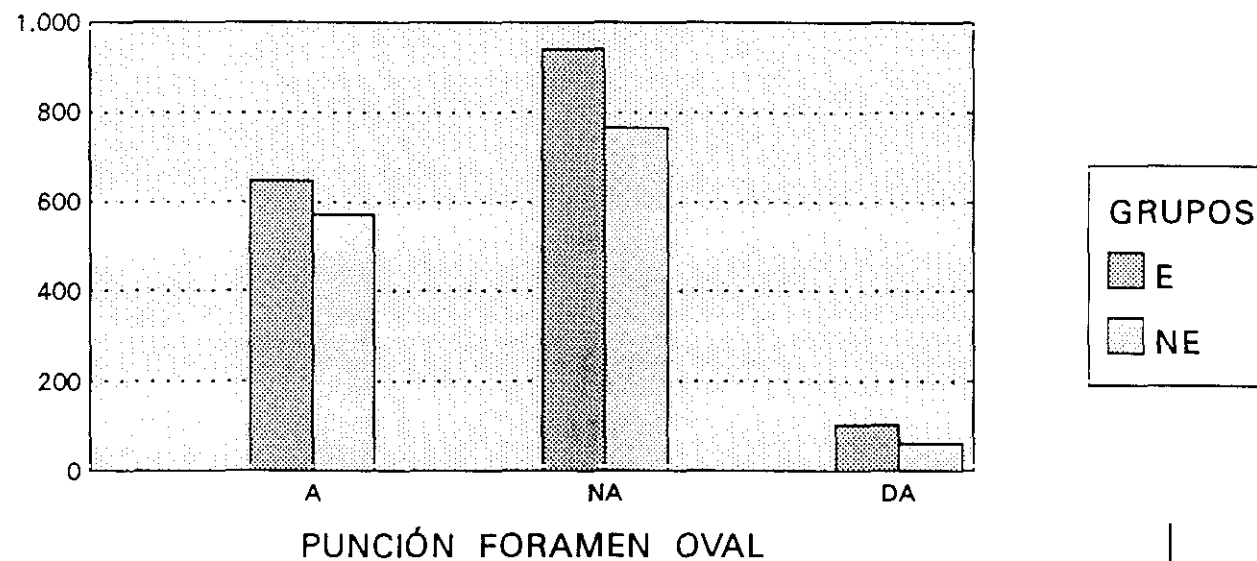
Grupo B = si bradicardia. Grupo NB = no bradicardia

FIGURA 16 D
COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE CATECOLAMINAS
PLASMÁTICAS (pg/ml) EN RELACIÓN CON LA APARICIÓN
DE BRADICARDIA DURANTE LA PUNCIÓN DEL FORAMEN OVAL



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.
Grupo B = si bradicardia. Grupo NB = no bradicardia

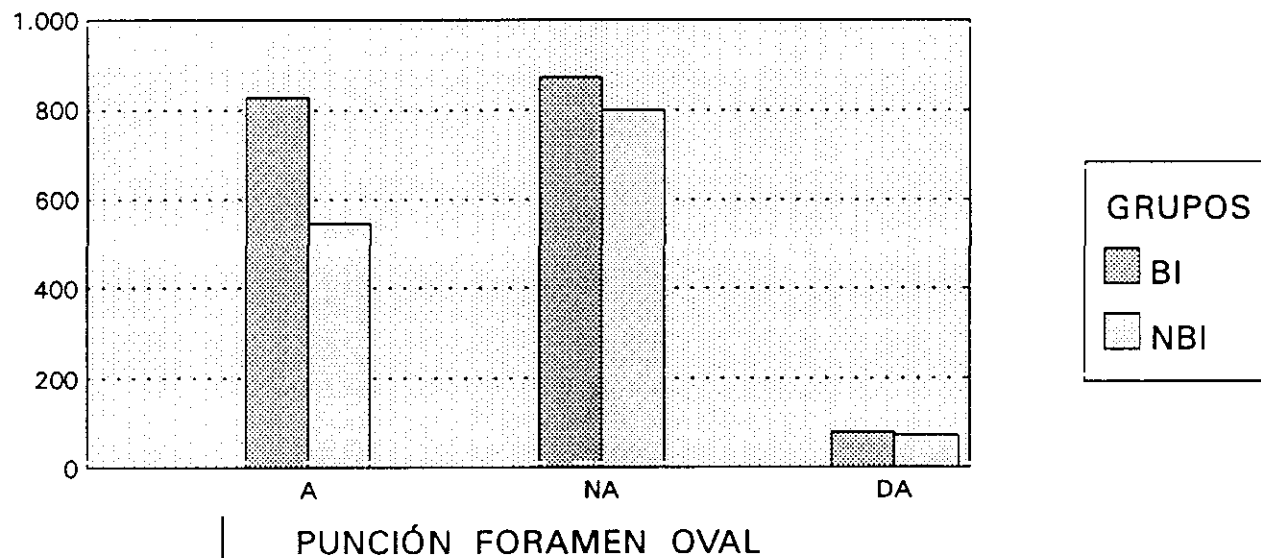
FIGURA 17
CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS (pg/ml) EN RELACIÓN
AL ENLENTECIMIENTO DE LA FRECUENCIA CARDIACA INDUCIDA
POR LA PUNCIÓN DEL FORAMEN OVAL



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina. FC = Frecuencia cardiaca.
 Grupo E = si enlentecimiento de la FC. Grupo NE = no enlentecimiento de la FC.

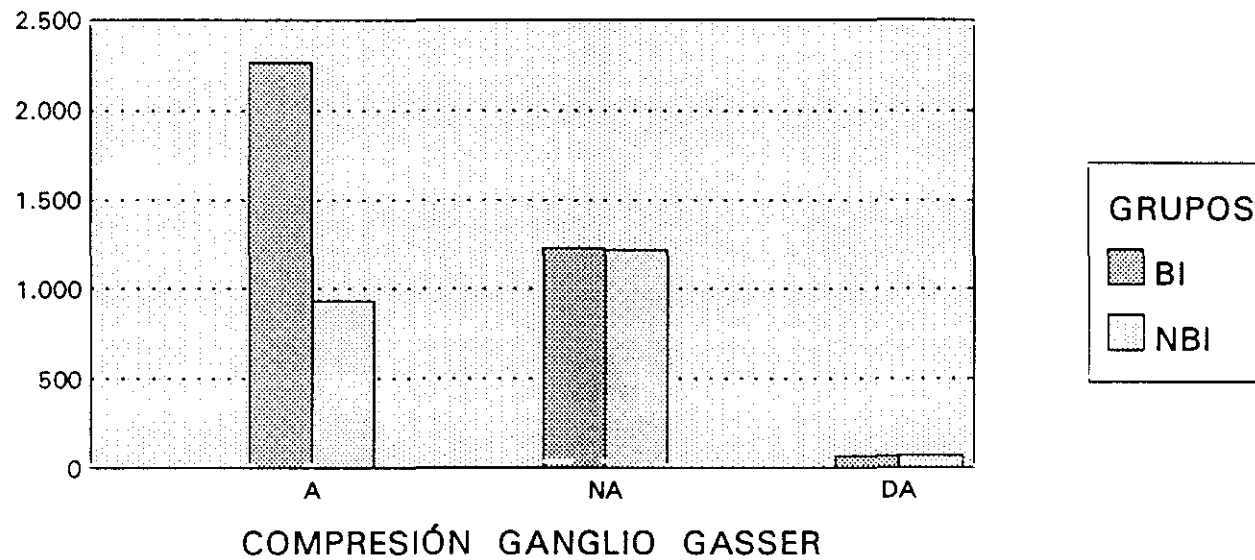
FIGURA 18 A

CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS (pg/ml) Y APARICIÓN
DE BRADICARDIA AL INICIO DE LA COMPRESIÓN
DEL GANGLIO DE GASSER



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.
Grupo BI = si bradicardia. Grupo NBI = no bradicardia.

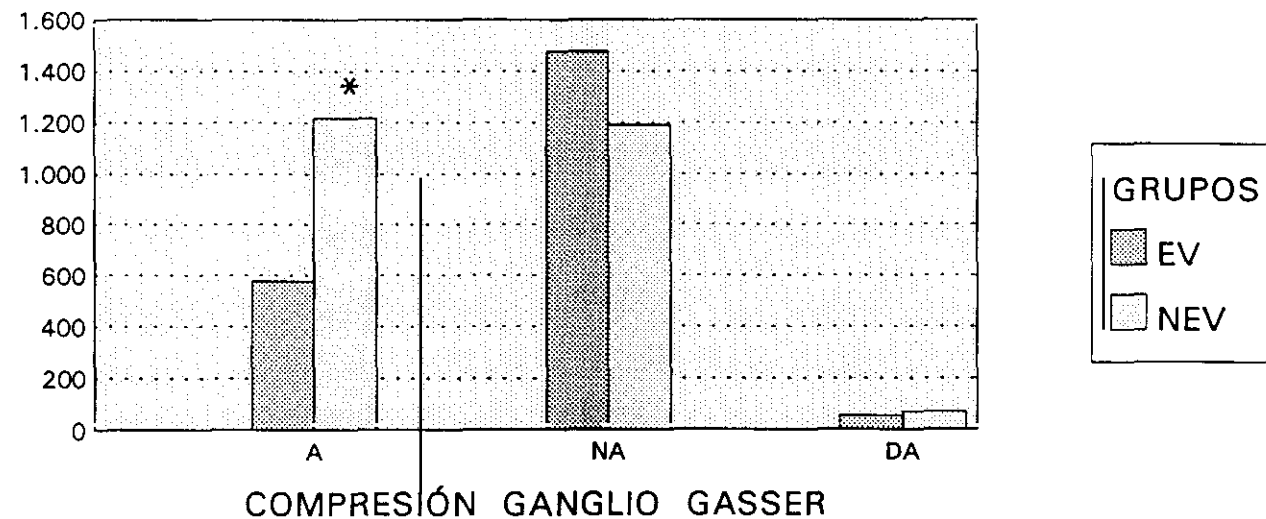
FIGURA 18 B
CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS (pg/ml) Y APARICIÓN
DE BRADICARDIA AL INICIO DE LA COMPRESIÓN
DEL GANGLIO DE GASSER



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.
Grupo BI = si bradicardia. Grupo NBI = no bradicardia.

FIGURA 19

CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS (pg/ml) EN RELACIÓN
A LA APARICIÓN DE EXTRASÍSTOLES VENTRICULARES
DURANTE LA COMPRESIÓN DEL G DE GASSER

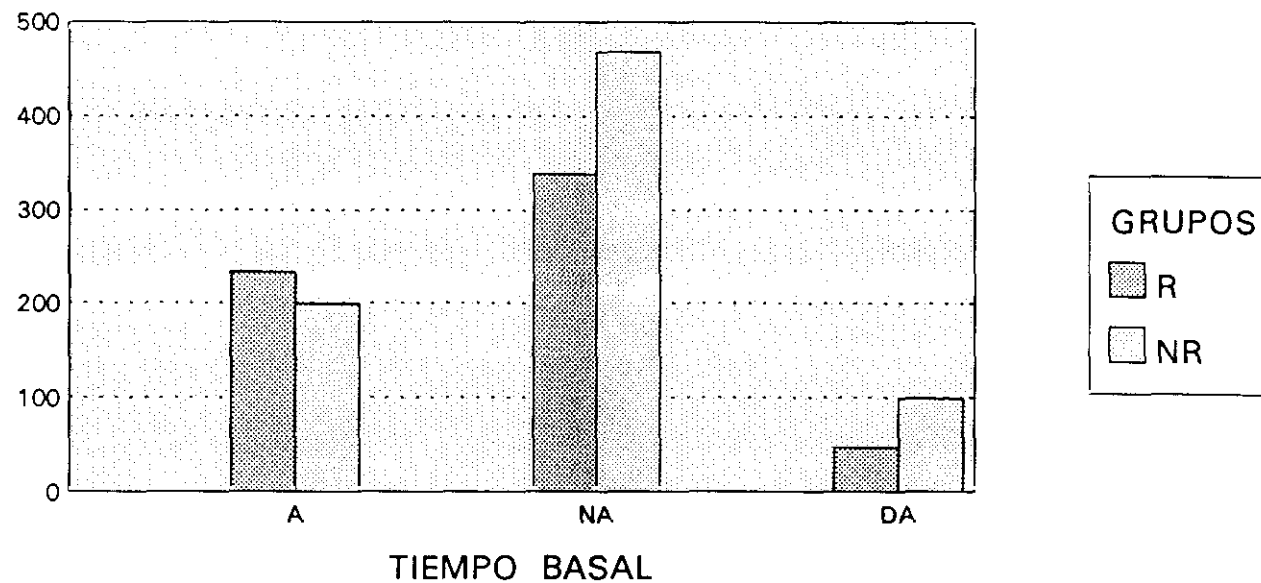


A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.

EV = si extrasístoles. NEV = no extrasístoles.

* $p < 0.05$

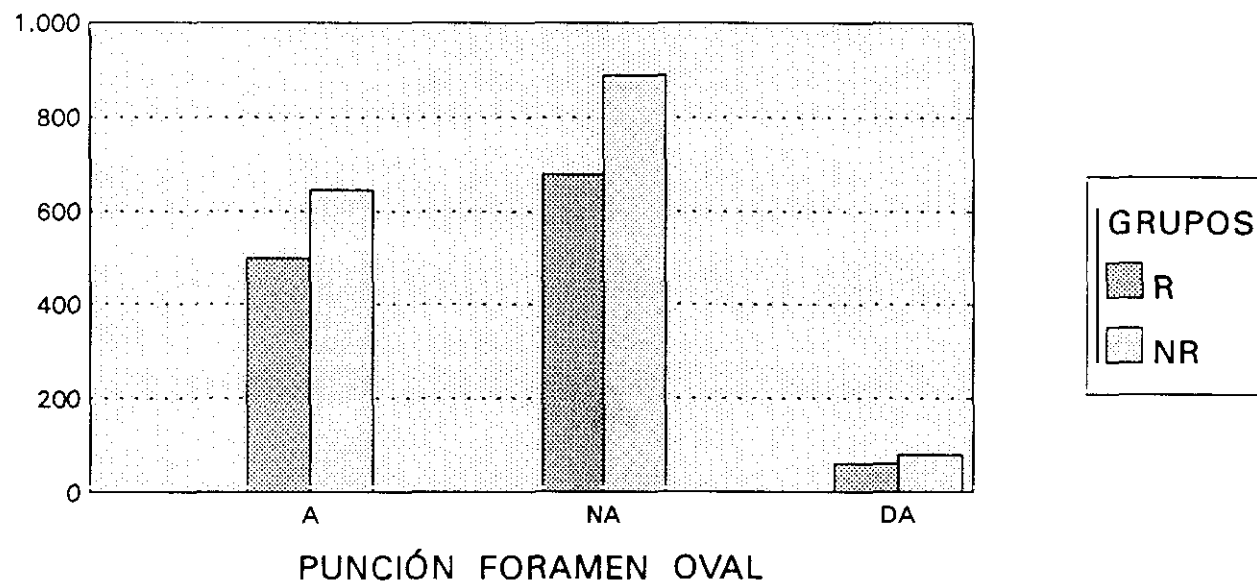
FIGURA 20 A
COMPARACIÓN DE LAS CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS (pg/ml)
EN RELACIÓN A LA REINTERVENCIÓN



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.
Grupo R = si reintervención. Grupo NR = no reintervención.

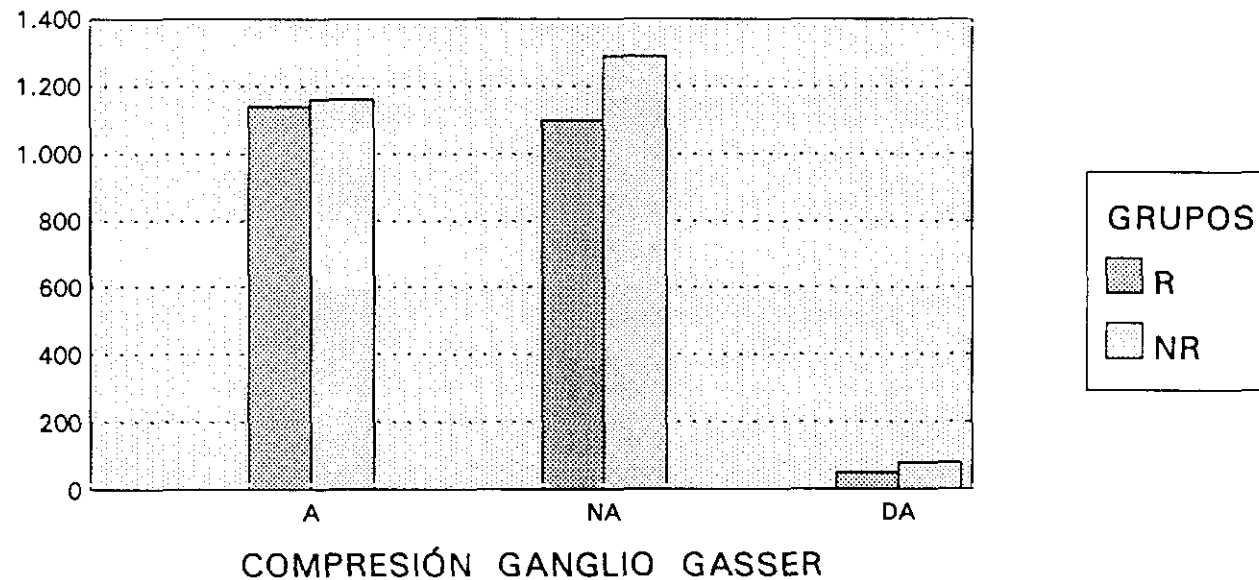
FIGURA 20 B

COMPARACIÓN DE LAS CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS (pg/ml)
EN RELACIÓN A LA REINTERVENCIÓN



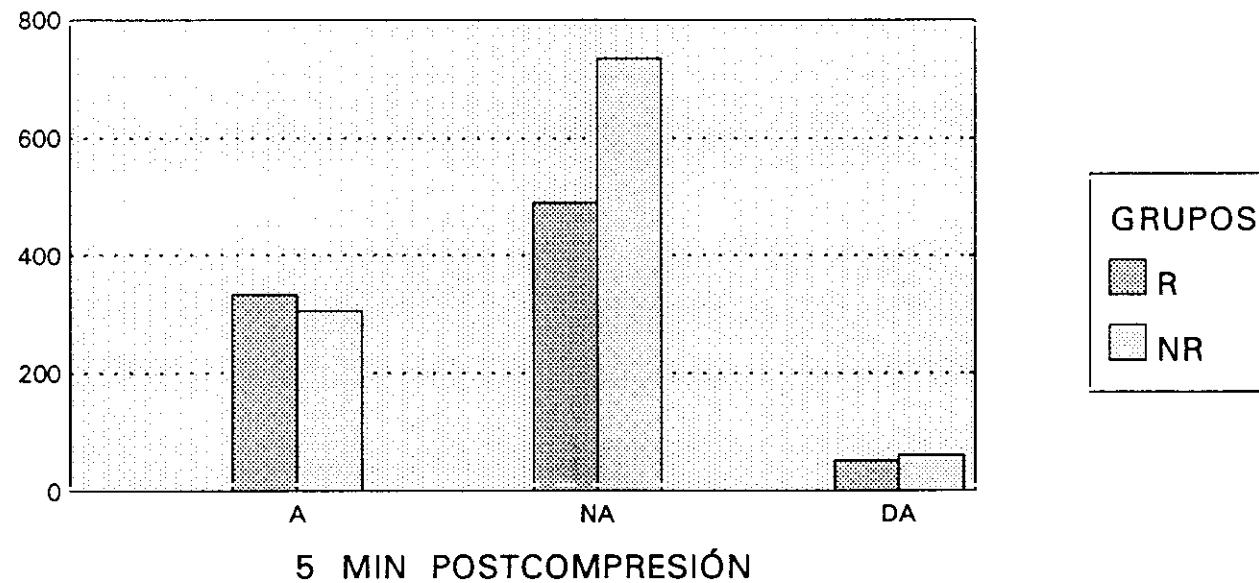
A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.
Grupo R = si reintervención. Grupo NR = no reintervención.

FIGURA 20 C
COMPARACIÓN DE LAS CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS (pg/ml)
EN RELACIÓN A LA REINTERVENCIÓN



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.
 Grupo R = si reintervención. Grupo NR = no reintervención.

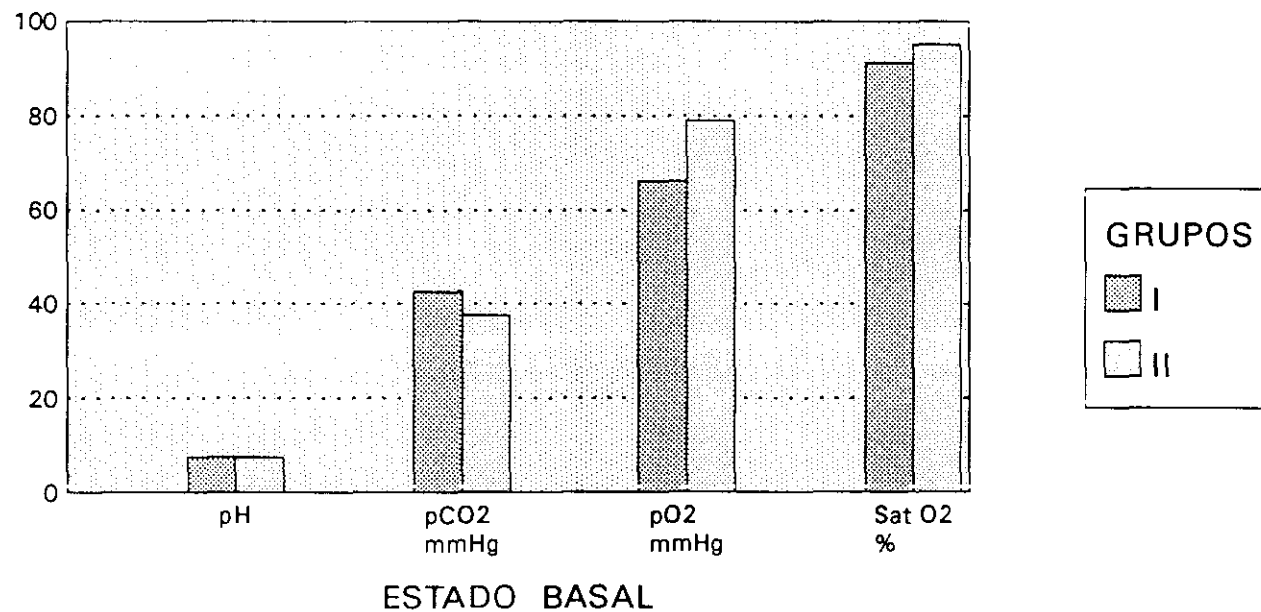
FIGURA 20 D
COMPARACIÓN DE LAS CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS (pg/ml)
EN RELACIÓN A LA REINTERVENCIÓN



A = adrenalina, NA = noradrenalina y DA = dopamina.
Grupo R = si reintervención. Grupo NR = no reintervención.

FIGURA 21 A

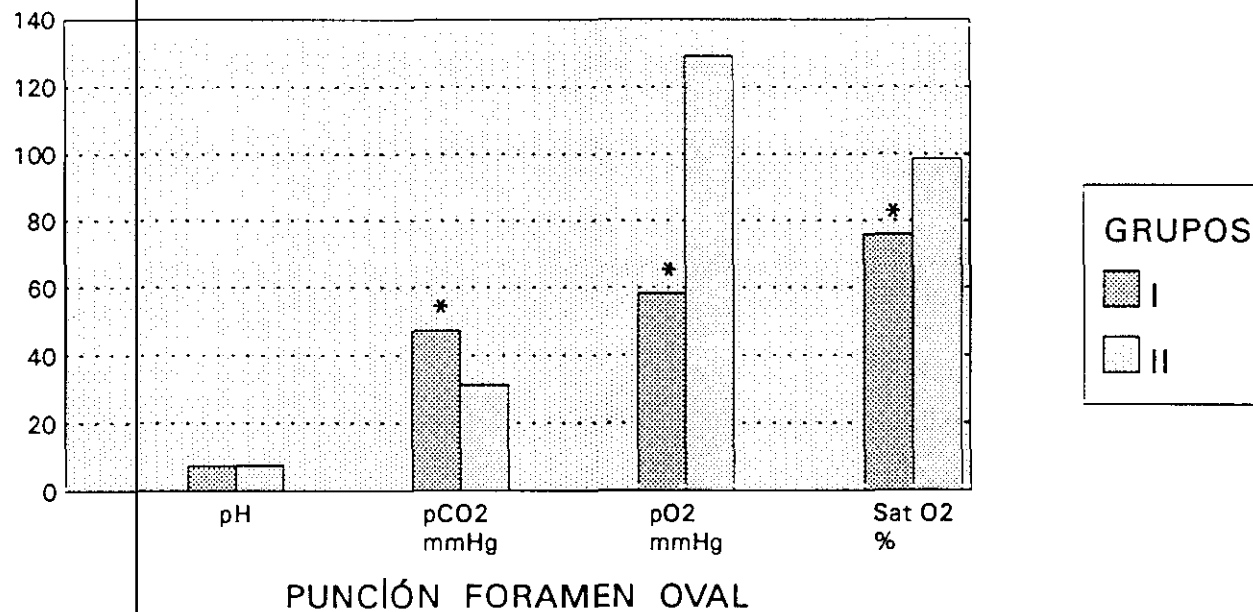
RESPIRACIÓN ESPONTÁNEA Y VENTILACIÓN CONTROLADA EN LA MICROCOMPRESIÓN PERCUTÁNEA DEL G DE GASSER



I = respiración espontánea. II = ventilación controlada.

FIGURA 2I B

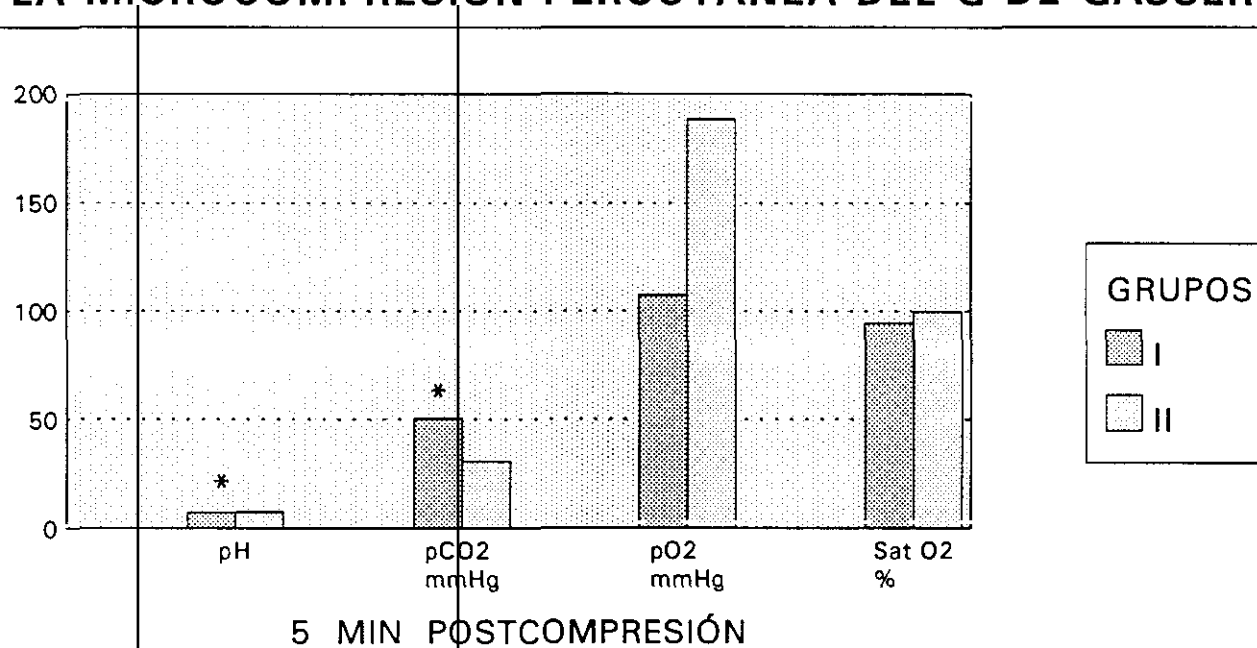
RESPIRACIÓN ESPONTÁNEA Y VENTILACIÓN CONTROLADA
EN LA MICROCOMPRESIÓN PERCUTÁNEA DEL G DE GASSER



I = respiración espontánea. II = ventilación controlada. * $p < 0.01$.

FIGURA 2I C

RESPIRACIÓN ESPONTÁNEA Y VENTILACIÓN CONTROLADA EN LA MICROCOMPRESIÓN PERCUTÁNEA DEL G DE GASSER



Grupo I = respiración espontánea. Grupo II = ventilación controlada.

* $p < 0.01$

5. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Hemos observado durante la microcompresión percutánea del ganglio de Gasser (MPGG) una respuesta hemodinámica constante consistente en hipertensión arterial sistólica, diastólica y media, que en el 62% de los casos se acompaña de alteraciones electrocardiográficas como enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y/o bradicardia sinusal, extrasístoles auriculares, extrasístoles ventriculares, bigeminismo, taquicardia sinusal. Esta respuesta coincidió además con una elevación de los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina.

Es sabido que niveles plasmáticos de noradrenalina del orden de 1500-2000 pg/ml (cerca de 10 veces los basales) producen cambios hemodinámicos y metabólicos relevantes^{20,93}. La adrenalina, a niveles de 50-100 pg/ml, aumenta la frecuencia cardíaca, cuando alcanza concentraciones de 75-125 pg/ml da lugar a lipólisis y efecto presor.

Al comparar estos parámetros en enfermos anestesiados en ventilación controlada (grupo I) y espontánea (grupo NI) hemos descartado que la hipoventilación e hipoxemia momentáneas originadas en el grupo NI, sean la causa del aumento de la adrenalina y

noradrenalina, ya que no hay diferencias entre estas catecolaminas en ambos grupos. La ventilación controlada permitió analgesiar más a los pacientes pero no abolió las diferencias en los niveles de adrenalina y noradrenalina.

Kehler y cols⁴⁵ observaron una respuesta trigeminal presora durante la rizotomía trigeminal por radiofrecuencia, con elevaciones del orden del 25% en la presión arterial. Sweet y cols⁹⁸ describieron elevaciones muy marcadas de la presión arterial durante la práctica de la radiofrecuencia. Estos autores aumentando las frecuencias de estímulo de 50 a 100 Hz produjeron una respuesta presora al estimular el núcleo espinal trigeminal, tracto o ramas trigeminales periféricas en el conejo⁴⁹.

Este tipo de respuesta hemodinámica inducida por la manipulación o lesión del sistema trigeminal no es una observación constante en la literatura. En efecto, Brown y Preul¹⁴ en 1988 describieron en el hombre una respuesta trigeminal depresora ("trigeminal depressor response", TDR) consistente en bradicardia e hipotensión arterial durante la estimulación mecánica o compresión del nervio mandibular o del ganglio de Gasser. Dellow y cols²⁴ registraron

una respuesta vasodepresora tras la estimulación eléctrica del nervio trigémino en gatos. La estimulación de la pulpa dentaria a 10-60 Hz producía una caída media de 30 mmHg en la presión arterial y bradicardia. Kumada y cols⁴⁹ analizaron la TDR en conejos. Esta consistía en bradicardia, hipotensión, apnea e hipermotilidad gástrica cuando se estimulaba el núcleo espinal trigeminal, tracto o ramas periféricas a bajas frecuencias eléctricas (5-20 Hz, 10-1000 μ A). La mayor respuesta hipotensora se obtenía a lo largo de todo el tracto espinal trigeminal, es decir desde el nervio trigémino hasta la médula oblongata. Sin embargo, no se obtuvo la TDR estimulando con corrientes por encima de 200 μ A los núcleos motores o mesencefálicos. La descerebración producida por sección del tronco, a nivel del colliculus superior en animales anestesiados no afectó el patrón ni la magnitud de la TDR, demostrando que áreas cerebrales por encima del mesencéfalo medio no son esenciales para evocar la TDR. Esta respuesta se diferenciaba del reflejo de los barorreceptores carotideos en que no se abole por la lesión del núcleo del tracto solitario. Como los nervios aórticos terminan dentro de la porción intermedia del núcleo del tracto solitario, si éste se lesiona desaparece el reflejo de los barorreceptores carotideos^{18,47}.

La bradicardia asociada a la TDR⁴⁸ se producía por la activación

de fibras vagales cardioinhibitorias y por una inhibición de la vasoconstricción adrenérgica. El gasto cardíaco caía sólo en un 5 %^{50,51}. Esta bradicardia fue atenuada pero no abolida por: (a) La vagotomía bilateral o por la administración de sulfato de atropina (2 mg/Kg iv); (b) la administración de un β bloqueante como el propanolol (1 mg/Kg iv).

La vagotomía combinada con el β bloqueo abolió completamente la bradicardia, pero no la TDR, lo que indicaba que la hipotensión era independiente de la bradicardia. Sin embargo, la TDR producida después de una vagotomía y de un β bloqueo fue totalmente abolida tras α bloqueo con fentolamina (1 mg/Kg iv). Esto demostró que la hipotensión en la TDR es debida a la inhibición simpática.

Terui y cols¹⁰⁵ demostraron que esta respuesta está mediada por fibras aferentes primarias A δ solas o con fibras C.

La magnitud de la respuesta depresora observada por Dellow y cols²³ en gatos parece depender de la profundidad de la anestesia y de la intensidad y frecuencia del estímulo. Una respuesta depresora es, a menudo, seguida de una fase presora en los animales anestesiados superficialmente. Terui y cols¹⁰⁵ mostraron que la excitación de las fibras C en el nervio infraorbitario del conejo requieren más intensidad de estimulación que las que precisan las fibras A δ . La estimulación a

altas frecuencias disminuye la fase de respuesta simpático-inhibitoria y se sigue de una fase simpático-excitatoria. La estimulación con intensidades más altas a menudo conduce a una respuesta presora¹⁰⁵. Una estimulación suficiente para reclutar las fibras C produce una respuesta presora total.

En la MPGG el estímulo quirúrgico, aunque breve es muy intenso, lo que hace necesario una analgesia profunda que no es fácil de conseguir cuando el paciente está respirando espontáneamente. Por esto comparamos el grupo I, constituido por pacientes intubados en ventilación controlada, con el grupo NI de pacientes en respiración espontánea. La intubación nos permitió analgesiar más a estos pacientes y evitar la depresión respiratoria que en mayor o menor grado se produce en todos los pacientes del grupo NI. Ésta, no tiene sin embargo, consecuencias importantes porque es breve. Con la intubación no se observaron diferencias significativas en la frecuencia cardíaca, en la presión arterial sistólica, diastólica y media, ni en los niveles plasmáticos de catecolaminas en ambos grupos.

La presencia de bradicardia o de un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca al atravesar el foramen oval y/o al inicio de la

compresión del ganglio de Gasser, o la aparición de extrasístoles auriculares o ventriculares o bigeminismo durante la compresión del ganglio de Gasser, no conllevó un aumento paralelo en los niveles plasmáticos de catecolaminas.

Esto nos planteó la pregunta de si la respuesta hipertensora y la elevación paralela de los niveles plasmáticos de adrenalina y de noradrenalina representaban ó no una respuesta simpática al dolor evocada por el estímulo nociceptivo de la duramadre del cavum de Meckel y el ganglio de Gasser y sí, por otro lado, podía ser la estimulación del sistema trigeminal la que, por vía refleja, produciría el aumento en los niveles de catecolaminas.

Kehler y cols⁴⁶ que observando la hipertensión ocurrida durante la rizotomía percutánea por termocoagulación ya pensaron en una posible etiología refleja.

Estudios recientes han mostrado que estímulos nociceptivos pueden producir una liberación refleja de catecolaminas y un aumento correspondiente en la actividad nerviosa simpática adrenal^{4,52,90}. Sin embargo, se desconoce cómo se procesa esta información en el

sistema nervioso central para que la estimulación de los nociceptores induzca la secreción adrenal de catecolaminas.

Hay evidencias de que las capas marginales (lámina I-II) y la porción magnocelular profunda del núcleo caudalis (lámina V-VI) son importantes para la integración de la información nociceptiva. Estudios electrofisiológicos han localizado neuronas nociceptoras específicas y dinámicas de amplio alcance en estas láminas, mientras que las láminas III-IV contienen pocas de estas neuronas. Las fibras aferentes primarias de pequeño tamaño, las de los nervios de la pulpa dentaria^{6,92} y las de la córnea⁷⁹ terminan en las láminas I-II y V-VI. Estudios histoquímicos muestran que los receptores de sustancia P⁸³, la sustancia P por sí misma^{26,87} y la dinorfina²¹ son péptidos que están relacionados con la nocicepción y, su densidad de localización es mayor en las láminas I-II y V-VI del núcleo caudalis. Estos hallazgos reforzaron la hipótesis de que las neuronas dentro de estas láminas son importantes para procesar la información necesaria para la nocicepción.

No se han identificado las proyecciones de fibras eferentes del núcleo caudalis que controlan la secreción adrenal de catecolaminas. Sin embargo, estudios anatómicos han evidenciado vías largas ascendentes y descendentes desde el núcleo espinal trigeminal^{15,39,67,68,79,85,109}. Se han descrito proyecciones ipsilaterales

desde el núcleo caudalis a la médula espinal más baja^{67,68,85}, pero estos estudios no identifican específicamente las terminaciones sobre neuronas pregangliónicas espinales que pueden proyectarse a la adrenal. Estos datos concuerdan con las investigaciones de Bereiter y Gann¹⁰ que inyectando L-glutamato en el núcleo caudalis, contralateral a la vena adrenal de donde se tomaba la muestra, no obtenían efecto significativo sobre la secreción de catecolaminas, sugiriendo que la vía central desde el núcleo caudalis a la médula espinal para el control de la secreción adrenal de catecolaminas es principalmente ipsilateral.

Araki y cols⁴ mostraron que la sección de la médula cervical alta no evita el aumento de la secreción adrenal de catecolaminas después de un estímulo mecánico sobre la parte inferior del tórax en ratas; es decir que centros cerebrales altos pueden no ser necesarios para la liberación refleja de catecolaminas. No obstante, estos datos no excluyen que vías ascendentes desde el núcleo caudalis pueden contribuir al control de la secreción adrenal después de la estimulación del sistema trigeminal. Las neuronas de las láminas I-II y en menor extensión las de las láminas V-VI, envían proyecciones importantes al núcleo parabraquial de la protuberancia dorsal y son distintas de las neuronas que terminan en el tálamo⁷⁹. Esto sugiere que existen

neuronas con proyecciones ascendentes largas dentro del núcleo caudalis que no contribuyen a las vías trigémino-talámicas clásicas y se piensa que servirían de base a aspectos discriminativos sensoriales de la nocicepción⁸³.

El núcleo parabraquial tiene extensas proyecciones al hipotálamo y proyecciones directas a la médula espinal⁸⁸. La influencia hipotalámica sobre la secreción de catecolaminas ha sido bien documentada^{28,29,64,84}.

Los datos obtenidos por Bereiter y Gann^{9,10} tras la inyección de L-glutamato en las láminas I-II y V-VI del núcleo caudalis indican una secreción de adrenalina preferencial, más que selectiva. Esto concuerda con nuestros resultados que muestran que la elevación (pg/ml) de los niveles plasmáticos de adrenalina y de noradrenalina durante la compresión del ganglio de Gasser es de 5.4 y 2.9 veces superiores a los basales respectivamente.

Para concluir diremos que al practicar la microcompresión percutánea del ganglio de Gasser se inducen los siguientes estímulos nocivos: 1) El estímulo doloroso de la piel, del tejido celular

subcutáneo, del músculo. 2) Al atravesar el foramen oval se estimula directamente al nervio mandibular y a la duramadre del cavum de Meckel. 3) Durante la compresión del ganglio de Gasser se actúa directamente sobre los cuerpos neuronales de las aferentes nociceptivas primarias del nervio trigémino.

Si bien la compresión mecánica grosera de las neuronas del ganglio no constituye un estímulo fisiológico creemos que las alteraciones hemodinámicas, electrocardiográficas y la elevación de los niveles plasmáticos de adrenalina y de noradrenalina observados durante la compresión del ganglio de Gasser se deben al estímulo doloroso evocado por la distorsión de la duramadre del cavum de Meckel y quizás también, a un reflejo que resulta de la compresión del propio ganglio de Gasser que se vehicula por la raíz del trigémino hasta el complejo nuclear del trigémino en el tronco cerebral (tracto espinal trigeminal, núcleo espinal trigeminal y 2º-3º segmento de la médula cervical). Existen profusas conexiones intranucleares en el complejo nuclear trigeminal que a su vez se proyectan a nivel central, al tálamo, al colliculus superior, al cerebelo y a los núcleos de otros nervios craneales. Además, las neuronas de las láminas I-II del subnúcleo caudalis, y en menor grado las de las láminas V-VI envían proyecciones

al núcleo parabraquial de la protuberancia dorsal, y este núcleo tiene extensas proyecciones al hipotálamo que influye sobre la secreción de catecolaminas^{28,29,64,84}.

Pensamos que la técnica anestésica más adecuada para el paciente que se va a someter al procedimiento de la microcompresión percutánea del ganglio de Gasser, es una anestesia balanceada con intubación orotraqueal y ventilación controlada a presión positiva intermitente, ya que permite administrar con seguridad, dosis más altas de analgésicos. Aconsejamos, la administración de 2 μ /Kg i.v. de nitroprusiato sódico 45 segundos antes de realizar la microcompresión del ganglio de Gasser, como un recurso válido para disminuir o controlar la subida de la presión arterial inducida por la microcompresión del ganglio de Gasser. Al paciente se le debe monitorizar el ECG, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno y el anhídrido carbónico espirado.

Para conocer la vía y el mecanismo exacto por el que se produce esta respuesta hipertensora y este marcado aumento de la adrenalina y noradrenalina, se podrían continuar las investigaciones en el laboratorio con un modelo experimental animal, ya que por motivos

éticos, no es posible en el hombre.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1) La microcompresión percutánea del ganglio de Gasser (MPGG) es una técnica quirúrgica relativamente sencilla aunque no exenta de riesgos. El principal estaría potencialmente ligado a las alteraciones hemodinámicas, consistentes en elevación de la presión arterial y cambios del ritmo cardíaco, inducidas por el marcado aumento de adrenalina y noradrenalina que se producen con la punción del foramen oval y sobre todo, por la compresión del ganglio de Gasser.

2) En la MPGG el estímulo quirúrgico aunque breve es muy intenso, por lo que se hace necesaria una analgesia profunda que puede producir depresión respiratoria cuando el paciente está respirando espontáneamente. Por esto recomendamos la práctica de la ventilación controlada durante el procedimiento sobre todo si se trata de un paciente anciano con patología cardio-respiratoria previa.

3) La ventilación controlada posibilita administrar con seguridad dosis más altas de analgésicos a los pacientes, pero por sí misma no previene la elevación de los niveles plasmáticos de catecolaminas, que es similar a la registrada en los pacientes que se mantienen en

respiración espontánea.

4) Los pacientes que desarrollaron alteraciones electrocardiográficas durante el procedimiento no presentaron mayores niveles plasmáticos de adrenalina y de noradrenalina. Ello pudiera ser debido a la variabilidad individual de la capacidad arritmogénica de las catecolaminas.

5) Los niveles plasmáticos de catecolaminas fueron similares en los pacientes reintervenidos y en los que la primera MPGG fue eficaz. Por tanto, la elevación de las catecolaminas no se relaciona con la eficacia del tratamiento.

6) La administración de $2\mu/\text{Kg}$ iv de nitroprusiato sódico 45 segundos antes de realizar la compresión del ganglio de Gasser es un recurso válido, para disminuir o controlar la subida de la presión arterial inducida por la MPGG, pero no previene por sí misma la respuesta hemodinámica, ni la elevación de los niveles plasmáticos de catecolaminas respecto del grupo control.

7. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1.-Ahlquist RP: A study of adrenotropic receptors. **Am J Physiol** 153: 586-600, 1948.

2.-Anderson R, Holmberg S, Svedmyr N, Aberg G: Adrenergic α - and β receptors in coronary vessels in man: an in vitro study. **Acta Med Scan** 191: 241-244, 1972.

3.-Anton AH, Sayre DF: A study of the factors affecting the aluminum oxidatrihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamines. **J Pharmacol Exp Ther** 138: 360-375, 1962.

4.-Araki T, Ito K, Kurosawa M, Sato A: Responses of adrenal sympathetic nerve activity and catecholamine secretion to cutaneous stimulation in anesthetized rats. **Neuroscience** 12: 289-299, 1984.

5.-Apfelbaum RI: Surgery for tic douloureux. **Clin Neurosurg** 31: 351-368, 1984.

6.-Arvidsson J, Gobel S: An HRP study of the central projections of primary trigeminal neurons which innervate tooth pulps in the cat. **Brain Res 210: 1-16, 1981.**

7.- Barger G, Dale HH: Chemical structure and sympathomimetic action of amines. **J Physiol (Lond) 41: 19-59, 1910.**

8.-Bereiter DA, Gann DS: Adrenal secretion of catecholamines evoked by chemical stimulation of trigeminal nucleus caudalis in the cat. **Neuroscience 25: 697-704, 1988.**

9.-Bereiter DA, Engeland WC, Gann DS: Peripheral venous catecholamines versus adrenal secretory rates after brain stem stimulation in cats. **Am J Physiol 251: E14-E20, 1986.**

10.-Bereiter DA, Engeland WC, Gann DS: Adrenal secretion of epinephrine after stimulation of trigeminal nucleus caudalis depends on stimulus pattern. **Neuroendocrinology 45: 54-61, 1987.**

11.-Bereiter DA, Bennetti A, Gann DS: Influence of medullary dorsal horn neurons on adrenal secretion of catecholamines. **Pain Suppl 4:** S273, 1987.

12.-Bergdall VK, Levin BE, Townsend DW, Stoddard SL: Increases in blood flow from the adrenal gland following medial hypothalamic stimulation in the cat. **J Auton Nerv Syst 15:** 263-268, 1986.

13.-Brisman R: Bilateral trigeminal neuralgia. **J Neurosurg 67:** 44-48, 1987.

14.-Brown JA, Preul MC: Trigeminal depressor response during percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion for the trigeminal neuralgia. **Neurosurgery 23:** 745-748, 1988.

15.-Cechetto DF, Standaert DG, Saper CB: Spinal and trigeminal dorsal horn projections to the parabrachial nucleus in the rat. **J Comp Neurol 240:** 153-162, 1985.

16.-Christensen JC: Percutaneous gangliolysis of the gasserian ganglion with normal saline as treatment for trigeminal neuralgia. **Acta Neurol Latinoamer** 3: 378-380, 1957.

17.-Clutter W, Bier D, Shah S, Cryer P: Epinephrine: Plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man. **J Clin Invest** 66: 94-101, 1980.

18.-Crill WE, Reis DJ: Distribution of carotid sinus and depressor nerves in cat brainstem. **Am J Physiol** 214: 269-276, 1968.

19.-Cryer PE: Isotope-derivative measurements of plasma norepinephrine and epinephrine in man. **Diabetes** 25: 1071-1082, 1976.

20.-Cryer PE: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. **N Engl J Med** 303: 436-444, 1980.

21.-Cruz L, Basbaum A: Multiple opioid peptides and the modulation of pain: immunohistochemical analysis of dynorphin and enkephalin in the trigeminal nucleus caudalis and spinal cord of the cat. **J Comp Neurol** 240: 331-348, 1985.

22.-Cushing H: A method of total extirpation of the gasserian ganglion for trigeminal neuralgia by a route through the temporal fossa and beneath the middle meningeal artery. **JAMA** 34: 1035-1041, 1900.

23.-Dandy WE: **The brain**. Harper and Row, New York, 1969, pp 167-193.

24.-Dellow PG, Morgan MJ: Trigeminal nerve inputs and central blood pressure change in the cat. **Arch Oral Biol** 14: 295-300, 1969.

25.-Dempsey PJ, Cooper T: Pharmacology of the coronary circulation. **Annu Rev Pharmacol** 12: 99-110, 1972.

26.-Drew JP, Westrum LE, Ho RH: Mapping of the normal distribution of substance P-like immunoreactivity in the spinal trigeminal nucleus of the cat. **Expl Neurol** 93: 168-179, 1986.

27.-Dubner R, Bennett GJ: Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. **A Rev Neurosci 6**: 381-418, 1983.

28.-Folkow B, von Euler US: Selective activation of noradrenaline and adrenaline producing cells in the cat's adrenal gland by hypothalamic stimulation. **Circulation Res 2**: 191-195, 1954.

29.-Francke PF, Culberson JL, Carmichael SW, Robinson RL: Bilateral secretory responses of the adrenal medulla during stimulation of hypothalamic or mesencephalic sites. **J Neurosci Res 8**: 1-6, 1982.

30.-Frazier CH, Whitehead E: The morphology of the gasserian ganglion. **Brain 48**: 458-475, 1925.

31.-Gardner WJ: Trigeminal neuralgia. **Clin Neurosurg 15**: 1-56, 1968.

32.-Graf CJ: Trigeminal compression for tic douloureux: an evaluation. **J Neurosurg 20**: 1029-1032, 1963.

33.-Green JD, De Groot J, Sutin J: Trigemino-bulbar reflex pathways. **Am J Physiol** 189: 384-388, 1957.

34.-Hakânsen S: Transoval trigeminal cisternography. **Surg Neurol** 10: 137-144, 1978.

35.-Harden TK: Agonist-induced desensitization of the β adrenergic receptor-linked adenylate cyclase. **Pharmacol Rev** 35: 5-32, 1983.

36.-Hartung WH: Epinephrine and related compounds: influence of structure on physiologic activity. **Chem Rev** 9: 389-465, 1931.

37.-Henderson WR: The anatomy of the gasserian ganglion and the distribution of pain in relation to injections and operations for trigeminal neuralgia. **Ann Roy Coll Surg Eng** 37: 346-373, 1965.

38.-Hjemdahl P: Inter-laboratory comparison of plasma catecholamine determinations using several different assays. **Acta Physiol Scan, Suppl** 527: 43-54, 1984.

39.-Hockfield S, Gobel S: Neurons in and near nucleus caudalis with long ascending projection axons demonstrated by retrograde labeling with horseradish peroxidase. **Brain Res 139: 333-339, 1978.**

40.-Humphrey T: The central relations of the trigeminal nerve. In E.A. Kahn, E.C. Crosby, R.C. Schneider, J.A. Taren (eds): **Correlative Neurosurgery**, second edition. Charles C. Thomas, Springfield, 1973, pp. 477-492.

41.-Hussein M, Wilson LA, Illingworth R: Patterns of sensory loss following fractional posterior fossa Vth nerve section for trigeminal neuralgia. **J Neurol Neurosurg Psychiatry 45: 786-790, 1982.**

42.-Jaeger R: The results of injecting hot water into the gasserian ganglion for the relief of tic douloureux. **J Neurosurg 16: 659-663, 1959.**

43.-Katusic S, Beard M, Bergstrahl E, Kurland LT: Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. **Ann Neurol 27: 89-95, 1990.**

44.-Kaufman B, Bellon EM: The trigeminal nerve cistern. **Radiology** 108:597-602, 1973.

45.-Kehler CH, Brodsky JB, Samuels SI, Britt RH, Silverberg GD: Blood pressure response during percutaneous rhizotomy for trigeminal neuralgia. **Neurosurgery** 10: 200-202, 1982.

46.-Kruger L, Young RF: Specialized features of the trigeminal nerve and its central connections. In Samii M, Jannetta PJ (eds): **The Cranial Nerves**. Springer Verlag, Berlin, 1981, pp 273-301.

47.-Kumada M, Nakajima H: Field potentials evoked in rabbit brainstem by stimulation of the aortic nerve. **Am J Physiol** 223: 575-582, 1972.

48.-Kumada M, Dampney RAL, Reis DJ: The trigeminal depressor response: A cardiovascular reflex originating from the trigeminal system. **Brain Res** 92: 485-489, 1975.

49.-Kumada M, Dampney RAL, Reis DJ: The trigeminal depressor response: A novel vasodepressor response originating from the trigeminal system. **Brain Res** 119: 305-326, 1977.

50.-Kumada M, Dampney RAL, Whitnall MH, Reis DJ: Hemodynamic similarities between the trigeminal and aortic vasodepressor responses. **Am J Physiol** 234: H67-H73, 1978.

51.-Kumada M, Terui N, Numao Y, et al: Similarities between the trigeminal depressor response and the arterial baroreceptor reflex. In Sleight P (ed): **Arterial Baroreceptors and Hypertension**. Oxford University Press, New York, 1980, pp 72-79.

52.-Kurosawa M, Saito H, Sato A, Tsuchiya T: Reflex changes in sympatho-adrenal medullary functions in response to various thermal cutaneous stimulations in anesthetized rats. **Neurosci Lett** 56: 149-154, 1985.

53.-Kyttä J, Rosenberg PH: Comparison of propofol and methohexitone anaesthesia for thermocoagulation therapy of trigeminal neuralgia. **Anaesthesia** 43 (Suppl): 50-53, 1988.

54.-Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Luduena FP, Brown TJ: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. **Nature** 214: 597-598, 1967a.

55.-Lefkowitz RJ, Caron MG, Stiles GL: Mechanisms of membrane receptor regulation. Biochemical, physiological and clinical insights derived from studies of the adrenergic receptors. **N Engl J Med** 310: 1570-1579, 1984.

56.-Lindgren P, Rosen A, Uvnas B: The release of catechols from the adrenal medulla on activation of the bulbar part of the sympathetic vasodilator outflow in cats. **Acta Physiol Scan** 47: 233-242, 1959.

57.-Lobato RD, Rivas JJ, Sarabia R: Percutaneous compression of the gasserian ganglion for trigeminal neuralgia. In Mumenthaler M, Van Zwieten PA, Farcot JM (eds): **Treatment of Chronic Pain**. Harwood Academic, London, 1990, pp 215-230.

58.-Lobato RD, Rivas JJ, Sarabia R, Lamas E: Percutaneous microcompression of the gasserian ganglion for trigeminal neuralgia. **J Neurosurg** 72: 546-553, 1990.

59.-Lobato RD, Rivas JJ, Sarabia R, Madrid JL: Percutaneous microcompression of the gasserian ganglion for trigeminal neuralgia. **Pain (Suppl)** 4: 129, 1987.

60.-Lockhart RD: The dural relations of the gasserian ganglion with reference to a new method of surgical approach. **J Anat** 62: 105-107, 1927.

61.-Loeser JD: Tic douloureux and atypical face pain. In Wall PD, Melzack R (eds): **Textbook of pain**. Churchill Livingstone, New York, 1984, pp 426-434.

62.-Maciewicz R, Masson P, Strassman A, Potrebic S: Organization of trigeminal nociceptive pathways. **Semin Neurol** 8: 255-264, 1988.

63.-Mantyh PW, Hunt SP: The autoradiographic localization of substance P receptors in rat and bovine spinal cord and the rat and cat spinal trigeminal pars caudalis and the effects of neonatal capsaicin. **Brain Res** 332: 315-324, 1985.

64.-Matsui H: Adrenal medullary secretory response to stimulation of the medulla oblongata in the rat. **Neuroendocrinology** 29: 385-390, 1979.

65.-Matsui H: Adrenal medullary secretory response to pontine and mesencephalic stimulation in the rat. **Neuroendocrinology** 33: 84-87, 1981.

66.-Matsui H: Adrenal medullary secretory response to diencephalic stimulation in the rat. **Neuroendocrinology** 38: 164-168, 1984.

67.-Matsushita M, Ikeda M, Okado N: The cells of origin of the trigeminothalamic, trigeminospinal and trigeminocerebellar projections in the cat. **Neuroscience** 7: 1439-1454, 1982.

68.-Matsushita M, Okado N, Ikeda M, Hosoya Y: Descending projections from the spinal and mesencephalic nuclei of the trigeminal nerve to the spinal cord in the cat. **J Comp Neurol** 196: 173-187, 1981.

69.-Menétrey D, Basbaum AI: Spinal and trigeminal projections to the nucleus of the solitary tract: a possible substrate for somatovisceral and viscerovisceral reflex activation. **J Comp Neurol** 255: 439-450, 1987.

70.-Merin RG: Farmacología del sistema nervioso autónomo. En: Miller RD (ed): **Anestesia**. Vol 2. Doyma S.A., Barcelona, 1988, pp 893.

71.-Monnier M: Homologous afferent depressor systems in the cranial nerves X, IX, VIII, V. **Acta Neuroveg** 28: 212-223, 1966.

72.-Morley TP: The place of peripheral and subtemporal ablative operations in the treatment of trigeminal neuralgia (tic douloureux). **Clin Neurosurg** 24: 550-556. 1976.

73.-Morley TP: General considerations, medical therapy, and minor operative procedures for trigeminal neuralgia. In Youmans JR (ed): **Neurological Surgery**. Third edition. Saunders WB, Philadelphia, 1990, pp 3880-3887.

74.-Morley TP: Treatment of trigeminal neuralgia by intracranial rhizotomy. In Youmans JR (ed): **Neurological Surgery**. Third edition. Saunders WB, Philadelphia, 1990, pp 3922-3927.

75.-Mullan S, Lichtor T: Percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion for the trigeminal neuralgia. **J Neurosurg** **59**: 1007-1012, 1983.

76.-Mullan S: Percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion. In Rovit RL, Murali R, Jannetta PJ (eds): **Trigeminal Neuralgia**. Williams and Wilkins, Baltimore, 1990, pp 137-144.

77.-Oliver G, Schäfer EA: The physiological effects of extracts from the suprarenal capsules. **J Physiol (Lond)** **18**: 230-276, 1895.

78.-Panneton WM, Burton H: Corneal and periocular representation within the trigeminal sensory complex in the cat studied with transganglionic transport of horseradish peroxidase. **J Comp Neurol** **199**: 327-344, 1981.

79.-Panneton WM, Burton H: Projections from the paratrigeminal nucleus and the medullary and spinal dorsal horns to the peribrachial area in the cat. **Neuroscience** **15**: 779-797, 1985.

80.-Panning B, Schäffer J, Wiegand H, Kuse E, Piepenbrock S: Is thermocoagulation of the gasserian ganglion really harmless? **The 4 Pain Clinic 1**: 179-182, 1987.

81.-Parreño J, Gozalo A, Castellanos FR, Sánchez Alcázar JA, Martínez A: Semiautomation in catecholamines determination by HPLC-EC. **Química Clínica 9**: 245, 1990.

82.-Preul MC, Long PB, Brown JA, Velasco ME, Weaver MT: Autonomic and histopathological effects of percutaneous trigeminal ganglion compression in the rabbit. **J Neurosurg 72**: 933-940, 1990.

83.-Price DD, Dubner: Neurones that subserve the sensori-discriminative aspects of pain. **Pain 3**: 307-338, 1977.

84.-Robinson RL, Culberson JL, Carmichael SW: Influence of hypothalamic stimulation on the secretion of the adrenal medullary catecholamines. **J Auton Nerv Syst 8**: 89-96, 1983.

85.-Ruggiero DA, Ross CA, Reis DJ: Projections from the spinal trigeminal nucleus to the entire length of the spinal cord in the rat.

Brain Res 225: 225-233, 1981.

86.-Saito K, Moskowitz MA: Contributions from the upper cervical dorsal roots and trigeminal ganglia to the feline circle of Willis. **Stroke**

20: 524-526, 1989.

87.-Salt TE, Morris R, Hill RG: Distribution of substance P-responsive and nociceptive neurons in relation to substance P-immunoreactivity within the caudal trigeminal nucleus of the rat. **Brain Res 273: 217-228, 1983.**

88.-Saper CB, Lowey AD: Efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. **Brain Res 197: 291-317, 1980.**

89.-Sarabia R: Compresión percutánea del ganglio de Gasser en el tratamiento de la neuralgia esencial del trigémino. **Tesis Doctoral.** Universidad Complutense, Facultad de Medicina, Madrid, 1991.

90.-Sato A, Sato I, Schmidt RF: Catecholamine secretion and adrenal nerve activity in response to movements of normal and inflamed knee joints in cats. **J Physiol** 375: 611-624, 1986.

91.-Shelden CH, Pudenz RH, Freshwater DB, Crue BL: Compression rather than decompression for trigeminal neuralgia. **J Neurosurg** 12: 123-126, 1955.

92.-Shigenaga Y, Suemune S, Nishimura M, Nishimori T, Sato H, Ishidori H, Yoshida A, Tsuru K, Tsuiki Y, Dateoka Y, Nasution ID, Hosoi M: Topographic representation of lower and upper teeth within the trigeminal sensory nuclei of adult cats as demonstrated by the transganglionic transport of horseradish peroxidase. **J Comp Neurol** 251: 299-316, 1986.

93.-Silverberg AB, Shah SD, Haymond MW, Cryer PE. Norepinephrine: Hormone and neurotransmitter in man. **Am J Physiol** 234: E252-E256, 1978.

94.-Stender A: "Gangliolysis" for the surgical treatment of trigeminal neuralgia. **J Neurosurg** 11: 333-336, 1954.

95.-Stoddard SL, Bergdall VK, Townsend DW, Levin BE: Plasma catecholamines associated with hypothalamically-elicited defense behavior. **Physiol Behav 36: 867-873, 1986.**

96.-Sugaya E, Matsuo T, Takagi T et al: Direct current potential changes of the vagal nuclear area induced by trigeminal stimulation. **Brain Res 369: 369-372, 1986.**

97.-Svien HJ, Love G: Results of decompression operation for trigeminal neuralgia four years plus after operation. **J Neurosurg 16: 653-655, 1959.**

98.-Sweet WH, Poletti CE, Roberts JT: Dangerous rises in blood pressure upon heating of trigeminal rootlets; increased bleeding times in patients with trigeminal neuralgia. **Neurosurgery 17: 843-844, 1985.**

99.-Sweet WH: Percutaneous methods for the treatment of trigeminal neuralgia and other faciocephalic pain; comparison with microvascular decompression. **Semin Neurol 8: 272-279, 1988.**

100.-Sweet WH: Treatment of trigeminal neuralgia by percutaneous rhizotomy. In Youmans JR (ed): **Neurological Surgery**. Third edition. Saunders WB, Philadelphia, 1990, pp 3888-3921.

101.-Sweet WH: Complications of treating trigeminal neuralgia: an analysis of the literature and response to questionnaire. In Rovit RL, Murali R, Jannetta PJ (eds): **Trigeminal Neuralgia**. Williams and Wilkins, Baltimore, 1990, pp 251-279.

102.-Taarnhoj P: Decompression of the trigeminal root and the posterior part of the ganglion as treatment in trigeminal neuralgia. **J Neurosurg** 9: 288-290, 1952.

103.-Taarnhoj P: Decompression of the posterior trigeminal root in trigeminal neuralgia: A 30 years follow-up review. **J Neurosurg** 57: 14-17, 1982.

104.-Taren JA, Kahn EA: Trigeminal neuralgia. In Kahn EA, Crosby EC, Schneider RC, Taren JA (eds): **Correlative Neurosurgery**, second edition. Charles C. Thomas, Springfield, 1973, pp 492-508.

105.-Terui N, Yoshinobu N, Kumada M, Reis DJ: Identification of the primary afferent fiber group and adequate stimulus initiating the trigeminal depressor response. **J Auton Nerv Syst 4: 1-16, 1981.**

106.-Tinker JH, Roberts SL: Riesgo anestésico. En: Miller RD (ed): **Anestesia**. Vol 1. Doyma S.A., Barcelona, 1988, pp 339-340.

107.-Weiner N: Norepinefrina, epinefrina y aminas simpaticomiméticas. In Goodman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F (eds): **Las bases farmacológicas de la terapéutica**. Editorial médica Panamericana SA, México, 1986, pp 153-167.

108.-White JC, Sweet WH: Trigeminal neuralgia. Tic douloureux. In White JC, Sweet WH (eds): **Pain and the neurosurgeon. A forty-year experience**. Charles C Thomas, Springfield, 1969, pp 123-256.

109.-Wiberg M, Westman J, Blomqvist A: The projection to the mesencephalon from the sensory trigeminal nuclei. An anatomical study in the cat. **Brain Res 399: 51-68, 1986.**

110.-Wilkins RH: Historical perspectives. In Rovit RL, Murali R, Jannetta PJ (eds): **Trigeminal Neuralgia**. Williams and Wilkins, Baltimore, 1990, pp 1-25.

111.-Young RF: Unmyelinated fibers in the trigeminal motor root. Possible relationship to the results of trigeminal rhizotomy. **J Neurosurg** 49: 538-543, 1978.

112.-Young RF: The trigeminal nerve and its central pathways. Physiology of facial sensation and pain. In Rovit RL, Murali R, Jannetta PJ (eds): **Trigeminal neuralgia**. Williams and Wilkins, Baltimore, 1990, pp 27-51.

113.-Young RF, King RB: Fiber spectrum of the trigeminal sensory root of the baboon determined by electron microscopy. **J Neurosurg** 38: 65-72, 1973.